

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI
BAŞKAN: PROF.DR.NİYAZİ AŞKAR

GEBELİKLERİ PRETERM PREMATÜR MEMBRAN
RÜPTÜRÜYLE KOMPLİKE OLAN HASTALARDA
KORYOAMNİYONİT GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE
KORDON IL-6 VE MATERNAL SERUM
PROKALSİTONİN ,HUMAN MYELOPEROKSİDAZ VE
CRP DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zeynep ELMALI

İZMİR-2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET.....	5
KISALTMALAR.....	7
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. FETAL MEMBRANLAR VE AMNİYON SIVISI.....	12
2.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ.....	15
2.2.1 ETİYOLOJİ.....	
2.3. PRETERM PREMATUR MEMBRAN RÜPTÜRÜ.....	18
2.3.1. TANI.....	18
2.3.2. PRETERM EMR'DE TEDAVİ.....	23.....
2.3.3.PRETERM EMR' DE ANTENATAL KORTİKOSTEROİD KULLANIMI.....	27..
2.3.4.PRETERM EMR' DE TOKOLİZ.....	28.....
2.3.5.GRUP B BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOK KEMOPROFİLAKSİSİ.....	28
2.4. KORYOAMNİYONİT.....	30
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	30..
2.4.2. MEKANİZMA VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR.....	31
2.4.3. TANI.....	34
2.4.4. MATERNAL KOMPLİKASYONLAR.....	35
2.4.5. FETAL –NEONATAL KOMPLİKASYONLAR.....	35..
2.4.6. YÖNETİM VE ÖNLEM	36
2.5. PROKALSİTONİN.....	37
2.5.1.PROKALSİTONİN ÖLÇÜM PRENSİBİ VE KLİNİK KULLANIMI.....	39.
2.6. C-REAKTİF PROTEİN (CRP).....	42...
2.7.MYELOPEROKSİDAZ.....	44
2.7.1. YAPISI VE ÖZELLİKLERİ.....	44
2.7.2.ANTİBAKTERİYEL ETKİSİ.....	45
2.8. IL-6.....	46
2.8.1. IL-6'NİN BİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	47

2.8.1.1. İMMUN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	47
2.8.1.2. HEMATOPOEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	47
2.8.1.3. AKUT FAZ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	47
2.8.1.4. İNFLAMATUAR OLAYLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	48
2.8.1.5. SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	48
2.8.1.6. DİĞER HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	48
3. MATERYAL METOD(GEREÇ VE YÖNTEMLER).....	49
3.1. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	49
3.2. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ.....	50.
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	51
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKLAR.....	72

ÖNSÖZ

Engin bilgi ve tecrübeleriyle bizlere her türlü desteği veren ve yetişmemizde katkıları olan başta değerli anabilim dalı başkanımız **Prof.Dr. Niyazi Aşkar** olmak üzere , tüm değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlamamda bilgi ve deneyimini esirgemeyip, her konuda yardımcı olan değerli hocam **Prof.Dr.Gürsen Gündem**'e teşekkür ederim .

Tez çalışmamda katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın **Prof.Dr. Eser Sözmen** , Biyoistatistik Anabilim Dalından Sayın **Hatice Uluer**'e, ve sevgili ikizim **Op.Dr.Zübeyde Elmalı**'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip tüm içtenlikleri ile aktaran, sabırlı ve hoşgörülü kişilikleri ile bizlere her konuda emeği geçen ve bizleri yönlendiren ,özellikle cerrahi becerilerimi kazanmamda katkıları büyük olan olan değerli hocalarım **Prof.Dr Kemal Öztekin, Prof.Dr. Teksin Çırpan, Doç.Dr.M.Coşan Terek ,Yrd.Doç.Dr A.Mete Ergenoğlu ,Yrd.Doç.Dr A.Özgür Yeniçel**, klinik uzmanlarımız **Uzm.Dr Ali Akdemir , Uzm.Dr. Levent Akman ,Uzm.Dr.Burak Zeybek**'e , birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim **Ömer Elmalı** ve biricik kızım prensesim **Aylin**'e çok teşekkür ederim.

Dr.Zeynep ELMALI

GEBELİKLERİ PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜYLE KOMPLİKE OLAN HASTALARDA KORYOAMNİONİT GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE KORDON IL-6 VE MATERNAL SERUM PROKALSİTONİN ,HUMAN MYELOPEROKSİDAZ VE CRP DÜZEYLERİ

ÖZET:

Amaç: Preterm prematür membran rüptürü tanısı ile yatırılan hastalarda maternal serum prokalsitonin, human myeloperoksidaz seviyelerinin ve CRP değerlerinin Subklinik koryoamnioniti değerlendirmede önemi ve fetal kord kanındaki proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeylerinin koryoamnionit ile ilişkisi araştırılmış, Lökosit ve CRP dışındaki parametrelerin Obstetri Pratiğinde koryoamnioniti belirlemede uygunluğunu araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Gebe Polikliniği ve Doğumhane 'ye Mart 2011 - Ağustos 2012 tarihleri arasında su geliş şikayeti ile başvuran 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18-40 yaş arası, gebeliğin 24-34 hafta arasında servikal açıklık göz önüne alınmadan amnion mayi geliş nedeniyle Preterm Prematür Erken Membran Rüptürü tanısıyla yatırılmak olarak belirlendi. Saptanmış fetal anomali, servikal yetmezlik tanısı , saptanmış uterin anomali , çoğul gebelik, sistemik hastalık varlığı ve çalışmada yer almak istemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar plasenta patolojik inceleme sonrasında koryoamnionit saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Seksen hastanın ondördü, plasentalarının patolojik incelemesi yapılamaması sebebiyle çalışma dışında bırakılmıştır.

Bulgular: Plasenta patoloji sonucu subklinik koryoamnionit tanısı alan hastaların incelenen maternal prokalsitonin , crp , lökosit , human myeloperoksidaz ve fetal kordon kanındaki IL-6 değerleri karşılaştırıldı. P değeri <0,05 olarak alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmede koryoamnionit ile maternal lökosit, serum CRP ve kordon kanı IL-6 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, serum MPO ile koryoamnionit arasında anlamlı ilişki saptanmadı.Koryoamnionit saptanan hastalarda prokalsitonin

değerleri yüksek saptanmasına karşın bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Prokalsitoninin ve myeloperoksidazın koryoamnionit patofizyolojisindeki rolünü belirlemek için daha geniş serilerde , ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KISALTMALAR

ProCT: Prokalsitonin

EMR: Erken Membran Ruptürü

pEMR: Preterm Erken Membran Ruptürü

PROM: Preterm Erken Membran Ruptürü

PPROM:Preterm Prematür Membran Ruptürü

CRP: C- Reaktif Protein

BK: Beyaz Küre

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

CCP-1: Kalsitonin Karboksil-Terminal Peptid-1

İAE : İnteraamniotik enfeksiyon

IL : Interleukin

TNF : Tumor Necrosis Factor

MMP : Matrix metalloproteinase

PTB : Preterm birth

LBP : Lipopolisakkarit binding protein

N-PCT : Prokalsitonin 'in N-terminal bölgesi

SAA : Serum amiloid A

SOD : Süperoksid dismutaz

DİC : Dissemine intravasküler koagülasyon

ARDS : Akut respiratuar distres sendromu

H2O2 : Hidrojen peroksit

FIRS : Fetal İnflamatuar Response Sendromu

IUGG : İnterauterin gelişme geriliği

SIRS: Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu

MPO: Myeloperoksidaz

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

RDS: Respiratuar Distres Sendromu
IVH: İntraventriküler Hemoraji
NEC: Nekrotizan Enterokolit
PVL: Kistik Periventriküler Lökomalazi
CP: Serebral Palsi
AFP: Alfafetoprotein
fFN: Fetal Fibronektin
IGFBP-1: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-1
β-hCG: Human Koryonik Gonodotropin-β Subunit
PAMG-1:Plasental Alfa-Mikroglobulin-1
FDA: Food and Drug Administration
FLM Testi: Fetal akciğer maturite testi
LDH: Laktat dehidrogenaz
GBS: Grup B beta-Hemolitik Streptokok
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
NICHD: National Institute of Child Health and Human Development
ACOG: The American Collage of Obstetricians and Gynecologists
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
ROC: Receiver-operator characteristic curve

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrimin ciddi sorunlarından biri olan preterm doğumlar perinatal mortalitenin %70' ine sebep olurken, uzun vadede birçok vakada nörolojik morbiditeye neden olmaktadır. Preterm doğumların yaklaşık üçte birinde öncesinde erken membran rüptürü tablosu vardır(1). Erken membran rüptürü tablosu sonrası gelişen preterm doğumların % 70'i koryoamnionit ile ilişkilidir(2). Subklinik koryoamnionit neonatal beyin hasarı ve serebral palsi gibi nörolojik defektlere neden olabilecek bir inflamatuvar yanıtı yol açabileceği kabul edilmektedir. (3)

Fetal membranların doğum eylemi öncesinde ayrılması olan prematür membran rüptürü çoğu olguda terme yakın gerçekleşir. 37. Gebelik haftasından önce gerçekleşirse preterm prematür membran rüptürü olarak adlandırılır. Preterm prematür membran rüptürü yaklaşık olarak gebeliklerin % 3' ünde preterm doğumların ise yaklaşık üçte birinde görülür. Prematüritenin artmış riskleri ile beraber %1-2 oranında fetal ölümü de içeren bir dizi neonatal komplikasyonlarla birlikte. Bu hastalara yaklaşım hızlı tanı ve doğru yönetim ile birlikte daha iyi sonuçlar elde edildiğinden deneyimli bir ekibe gereksinim duyulmaktadır(4). Membran rüptürünün meydana geldiği haftaya ve doğum gebelik haftasına göre yenidoğan komplikasyonlarının sıklığı ve ağırlığı değişmektedir. Doğum öncesinde intrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta ve umbilikal kord basısı gibi komplikasyonlar artmaktayken, doğum sonrası nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis gibi erken doğumlarda sıklıkla beklenen komplikasyonlar artmaktadır. Preterm Prematür Membran Rüptüründe (PPROM) görülen en önemli yenidoğan problemi ise respiratuar distres sendromu'dur (RDS). Yenidoğanda görülebilecek bu komplikasyonların sıklığı terme yakın doğumlarda giderek azalmaktadır (6).

Preterm prematür membran rüptürüne sebep olarak tek bir etiyoloji gösterilememekle beraber birçok risk faktörü pprom ile ilişkilendirilmiştir. Düşük sosyoekonomik durum, sigara, seksüel geçişli hastalık öyküsü, daha önce erken doğum öyküsü, vaginal kanama, polihidramnios veya çoğul gebelik gibi nedenlere bağlı olarak uterusun aşırı gerilmesi preterm prematür membran

rüptürü riskini artırır (5). Serklaj uygulaması ve amniosentez sonrasında da erken membran rüptürü tablosu gelişebilir. Koriodesidual enfeksiyon veya inflamasyon da preterm membran rüptürüne sebep olabilir. Membranların kollejen içeriğindeki azalma PPROM oluşmasına zemin hazırlayabilir.(6)

Günümüzde doğumların yaklaşık olarak %8' i gebeliğin 37.haftasından önce gerçekleşmektedir. Spontan prematür doğum; yenidoğan mortalitesi, respiratuar distres, vücut sıcaklığı instabilitesi, beslenme sorunları gibi morbiditelerinin en sık nedenidir. Nörolojik, gastrointestinal ve solunum sistemiyle ilgili problemler ise erken bebeklik döneminde görülür. Preterm doğumların en sık sebebi idiopatik gibi gözükse de, özellikle 30 hafta öncesi doğumların tetikleyicisi olarak sıklıkla intraamniotik ya da sistemik enfeksiyonlar gösterilmektedir. Koryoamniotik membranın inflamasyonu olarak tariflenen koryoamnionite, genellikle alt ürogenital sistemden asendan olarak gelen bakteriler sebep olur. Sırasıyla koryoamniotik plak, membranöz koryon ve koryon ile amnion zarı arasında ki konnektif dokunun inflamasyonu ve son olarak da amnion zar epitelinin nekrozu gerçekleşir. Plasentanın patolojik incelemesinde funitis veya koryonik vaskülitin gösterilmesi tanıyı destekler. Amniotik kavitenin mikrobial invazyonu 34 haftanın altındaki erken membran rüptürü olan olgularda %30 oranında bildirilmektedir. Ve bu olguların %75' inde doğum eylemi aktive olmuştur. İntraamniotik enfeksiyonun klinik tanısı için 38 derece üzerinde ateş ve aşağıdaki parametrelerin en az ikisi ile konulmaktadır.

- 15000/uL üzerinde maternal lökositoz
- Maternal taşikardi 100/dk
- Fetal taşikardi >160/dk
- Uterus hassasiyeti
- Kötü kokulu akıntı

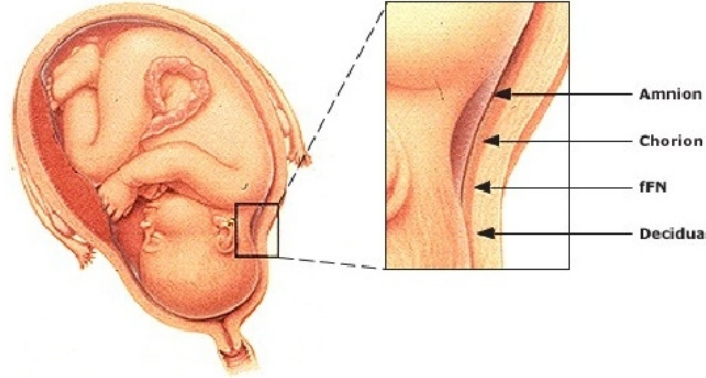
Son yıllarda kalsitoninin 116 aminoasitli spesifik propeptidi olan prokalsitonin, yeni bir enfeksiyon parametresi olarak kullanıma girmiştir.

Özellikle erken enfeksiyon ve erken sepsiste CRP'yle birlikte kullanımının yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Çoğu merkezde yaygın enfeksiyon taraması ya da sepsiste prokalsitonin kullanımı yaygınlaşmıştır. Myeloperoksidaz nötrofillerden salınan ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyon yoluyla inflamasyonun düzenlenmesinde katkıda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti kullanarak hipoklorit iyonu oluşturur. Bu toksik serbest radikal yine bakterilerin öldürülmesinde kullanılır. Uygun koşullar altında antibakteriyal sistemde bakterilere karşı savaşta önemli bir rol almaktadır. Proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyinin fetal kord kanında yüksekliği ise multiorgan tutulumu ile karakterize olan Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu tanısında önemlidir.

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. Bizde çalışmamızda preterm prematür membran rüptürü tanısı ile yatırılan hastalarda maternal serum prokalsitonin, human myeloperoksidaz seviyelerinin ve CRP değerlerinin fetal kord kanındaki proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyleri ile karşılaştırarak lökositöz ve CRP dışındaki parametrelerin Obstetri Pratiğinde koryoamnioniti belirlemede uygunluğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL MEMBRANLAR VE AMNİYON SIVISI



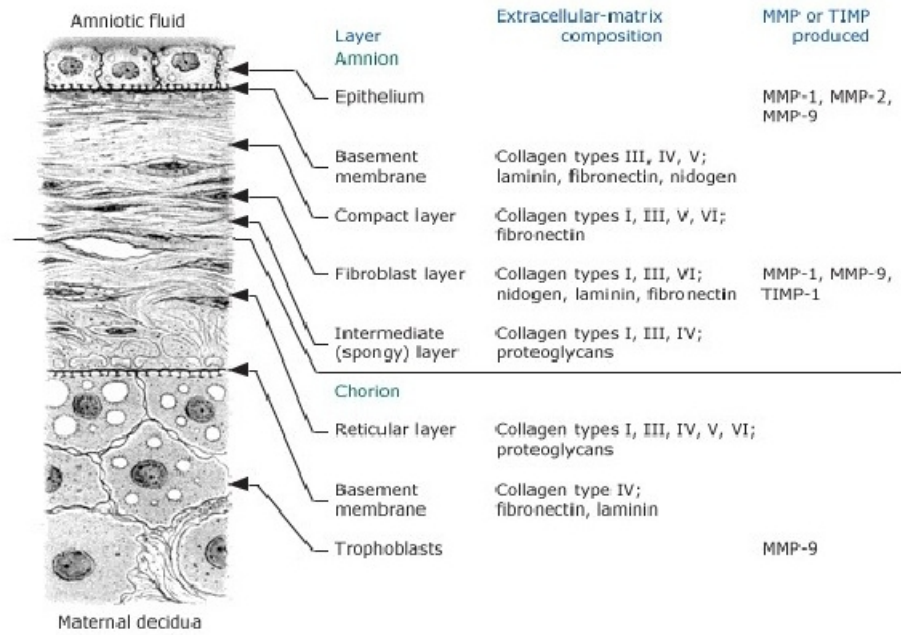
Şekil 1: Amnion ,koryon ve desidua (151)

İnsanda germ plağı oluştuktan sonra amnion kesesi ektoderimde bir boşalma sonrası ortaya çıkar. Amnion zarının çevrelediği boşluk amnion boşluğu adını alır. Embriyo gelişimine başladığı andan doğuma kadar sıvı ile dolu bu kese içinde yaşamını sürdürür. Amnion kesesi korion boşluğunun gittikçe büyümesi ile 6. Haftadan itibaren koriondan ayrılır. İçten dışa doğru amnion , korion ve desidüadan oluşan zarlar plasenta kenarında son bulur ve içinde fetüs ve amnion sıvısını içeren bir kese halini alır(7).

Amniyon sıvısında yüzen fetüsün çevresinde amnion ve korion tarafından oluşturulan ince ve şeffaf kılıfın içte parlak olan amnion 0.02-0.5 mm kalınlığındadır. Korion daha kalın ve dışıdır.

Amnion ve korion, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Amniyon tek kat, düz amniyotik epitel hücreleri ve ince bir ekstaembriyonel amniyotik mezoderm katmanından oluşur. Koriyon plağı ise ekstraembriyonel mezoderm sitotrofoblast tabakası ve anne kanıyla dolu olan lakunaları döşeyen sinsisyal tabakadan oluşmaktadır. Koriyon plağının mezodermi, epitel örtüsü olmaksızın koriyon boşluğunu döşer. Koriyon boşluğu kavite silindikçe ,amniyotik mezoderm koriyon boşluğunu sınırlandıran koriyonik mezoderme birleşir. Düz koriyonun trofoblastları tamamen geriler ve koriyonik mezodermin maternal desidua ile tamamen karşı karşıya gelmesine yol açar.

Amniyonda kan damarı ve sinir yoktur. Fetal membranlara dağılan kan damarları koriyonik mezoderimde yer alır. Amnion ince, koriyon ise daha kalındır. Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28. gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra gerilemeye başlar. 26. Gebelik haftasından sonra amnion tek katlı küboidal hücrelerden oluşur. Koriyon 4-6 hücre katından oluşur(8,9). Amnion, koriyona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir. İkisi birlikte daha fazla basınca karşı koyarlar. Gebelik ilerledikçe zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur, kollojen miktarı azalır. Kapalı bir servisteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm dilate olan serviksteki zarların yırtılması için gerekenden daha azdır (8,9,10).



Şekil 1: Amnion ,koryon ve desidua (151)

Term gebelikte fetal membranlar fetal yüzden başlayarak; amnion (amnion epiteli, bazal membran, kompakt tabaka, fibroblast tabakası, süngerimsi tabaka), koriyon (retiküler tabaka, bazal membran) ve

trofoblastlardan oluşur. Fetal membranın en iç ve fetüse en yakın tabakası amniyon epitelidir. Amniyon epitelinin salgıladığı kollojen ve laminin, nidojen, fibronektin gibi glikoproteinler bir sonraki amniyon tabakası olan bazal membranı oluştururlar (7, 9, 10). Amniyon kavitesinin oluşumu gebeliğin 10.(onuncu) haftasına kadar tamamlanır. Başlangıçta bir miktar sıvı amniyotik hücreler tarafından salgılanırsa da erken dönemde amniyon sıvısının çoğu anne doku sıvısından amniyokoriyonik membrandan difüzyonla amniyotik kaviteye ulaşır. Birinci trimesterde fetal cilt geçirgen olduğu için amniyotik sıvının çoğu embriyonun plazma volümünden gelir. Gebeliğin ikinci yarısından sonra cildin geçirgenliği giderek azaldığı için fetal ekstraselüler sıvının amniyotik sıvıya katkısı azalır. Fetal idrar, fetal solunum sistemi, gastrointestinal traktus, umbilikal kordon ve plasentanın fetal yüzeyi amniyon sıvı üretiminin önemli kaynaklarını oluşturur. Ayrıca intervillöz mesafedeki kandan difüzyonla bir miktar sıvı koriyonik plate yoluyla amniyon sıvısına katılır. Böylece amniyon sıvısı havuzuna her gün önemli miktarda sıvı girer ve çıkar. Amniyon sıvısı fetüsün normal fonksiyonları, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortam yaratır. Fetal düz kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Ayrıca amniyotik sıvı fetüsün solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordon serbest hareketliliğini, fetüsün travmalardan korunmasını sağlar. Amniyotik sıvı ve membranlar vajina ve serviksten gelebilecek mikroorganizmalara karşı fetüsü korur. Membranlar aynı zamanda prostoglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidler için depodur (7,8,9,10,12).

Amniyotik sıvı 12. gebelik haftasında ortalama 50 ml, gebeliğin ortasında 400 ml, 36-38. haftada yaklaşık 1.000 ml'lik bir hacme ulaşır. Daha sonra term yaklaştıkça hacim düşer ve eğer gebelik uzarsa daha da azalır. Amniyotik sıvının bileşimi ve hacmi gebelik ilerledikçe değişir. Gebeliğin ilk yarısında, partiküler materyal içermez ve maternal plazma ile hemen hemen aynı konsantrasyona sahiptir. Gebeliğin ikinci yarısında, akciğerlerden gelen fosfolipidler, fetustan dökülen fetal hücreler, lanugo ve skalp saçı, verniks kazeosa gibi partiküllü yapılar içerir. Üstelik içerdiği maddelerin konsantrasyonu plazmadan farklılık gösterir.

Fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının akması, erken (prematür) membran rüptürü (EMR) veya amniorheksis olarak adlandırılır. Bu durumda fetus ve dış ortam arasındaki koruyucu bariyer tabaka yıkılmış olur. 37. Gebelik haftasından önce gerçekleşirse preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından bu iki durum benzerlik gösterse de PPRM'da membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (8,9,10,13).

Membranın yırtılması sonrasında doğum eyleminin başlamasına kadar latent bir dönem vardır. Bu süre EMR'de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Term gebelikler de doğum eylemi, membran rüptürünü takiben %90 oranında 24 saat içerisinde başlamaktadır. 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 (8,10).

2.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.2.1 ETİYOLOJİ

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.(8,9,10,14,15,16)Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR'nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir(8) 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 .(8,9)

- **Enfeksiyon:**

PEMR'de en önemli nedenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. İltihabi olaylar membranları zayıflatır ve rüptüre neden olur. PEMR ve preterm doğumun büyük kısmında amniotik sıvıda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir. Prematurite ile ilişki kurulan mikroorganizmalar Neisseria gonorrhoea, B grubu streptokoklar, Bakteriodes türleri ve diğer anaeroblar, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis ve Mycoplazmalardır (9,10,15,11). Birçok çalışmada bakterial vajinozis ile preterm doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur.

PEMR'de, olasılıkla assendan 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 (8,9,10)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 (17,18). 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(9,10)

- **Vajinal pH:**

EMR ile ilgili gorulen 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(9,14,19,20,21)

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

Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar. (14,22,23) Amniotik sıvıda antimikrobial ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko eksikliğinde, EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kollajen maturasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilir (9,10,23,24,25)

- **Sigara ve kanama:**

Sigara içen kadınlarda EMR ve PEMR daha sık görülmektedir. Bu doza bağımlı olup 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır. (8). Sigara gebenin beslenmesini olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immunitiyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin, arteriolar konstriksiyona neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34 gebelik haftasından önce EMR, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder (8,9,22,24). Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebelerde sigara içimi de varsa PEMR riski artmaktadır(8,9)

- **Servikal yetmezlik:**

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkili olurlar. Böylece, enfeksiyon ve PEMR riski artar. Ayrıca, serklaj sonrasında EMR görülebilir. Özellikle acil yapılan serklajda, korioamnionitis ve PEMR riski artmaktadır (5,6). İkinci trimesterde serviksin transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun < 25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (8,24,26,23).

- **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.(9)

- **Koitus:**

Koitus ile EMR ve PEMR arasında kesin neden- sonuç ilişkisi gösterilememiştir (9,22,24)

2.3. PRETERM PREMATUR MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.3.1. TANI

Term gebeliklerin yaklaşık olarak %8-10 unda uterin aktivite başlamadan önce spontan prematür membran rüptürü gerçekleşebilir. Preterm prematür membran rüptürü ise 37 haftadan önce gerçekleşen membran rüptürüdür. Bu oran tekil gebeliklerde %2-4 iken çoğul gebeliklerde %7-20 dir(27,28,29,30).

PPROM için bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır. İntraamniotik enfeksiyon ve desudial hemoraji (ablatio plasenta) amniotik sıvı ve koriodesidual dokularda proteazları artırabileceğinden mebran rüptürü için risk oluştururlar. PPRM un komplike ettiği gebeliklerin %4-12 sinde plasental dekolman görülür. Bu oran gebeliğin 28. Haftasından önce görülen PPRM tanılı gebeliklerde daha yüksektir. Ancak ablatio plasenta gerçekleşmesi PPRM un bir nedeni mi yoksa uterin dekompresyonun bir sonucu mu bilinmemektedir(30).

Gebelikte yapılan amniosentez, kordosentez, koryon villüs örnekleme, fetoscopy ve servikal serklaj gibi invaziv uterin girişimler membranlara zarar vererek sızıntıya sebep olabilir, fakat bunlar PPRM un nadir nedenlerindedir (30,31).

Membran rüptürü tipik olarak berrak vaginal sıvının bolca boşalması veya sürekli damlama şeklinde sıvı gelmesi olarak görülür. Ayrıca tanıda üriner inkontinans, fizyolojik veya bakterial vaginosisin sebep olabileceği aşırı vaginal akıntı veya yaklaşan doğum eylemini gösteren servikal mukus düşünülmelidir (31, 32).

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. Aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırmaya, servikal ve vajinal bol akıntı ile de oluşabileceği de unutulmamalıdır. Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır.

Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vajinal muayenede vajen arka fornixinde sıvı biriktiği görülür.

Ancak, EMR, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsalva manevrası yapılırsa kanal servikalden vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar kanal servikali kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır ama çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (33, 34, 35, 36).

Serviksin dijital muayenesi, PEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayenin bile, amnionitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir (33).

Membran rüptürü ve doğum eyleminin başlaması arasındaki periodu etkileyen bir dizi faktör bilinmektedir. Bunlar; gestasyonel yaş, oligohidramniosun derecesi, sonografik myometrial kalınlık, fetüs sayısı, intraamniotik enfeksiyon ve ablatio plasenta gibi gebelik komplikasyonları ve son olarak aktif doğum sancısıdır (31,32).

Maternal ve fetal enfeksiyon PPRM ‘a sekonder gelişen ikinci önemli komplikasyondur. PPRM tanılı hastaların %10-36 sında koryoamnionit tablosu gelişir. Erken ve kesin tanı PROM lu hastaları uygun şekilde yönetmek için gereklidir. Kesin tanı PROM suz hastalara gereksiz müdahaleyi sınırlar (29).

PPROM un erken ve kesin tanısı, gebelik yaşına spesifik planlanmış obstetrik müdahalelerin perinatal sonuçlarını optimize etmeye ve koryoamnionit, neonatal sepsis gibi enfeksiyon morbiditesi ve kordon prolapsusu gibi ciddi komplikasyonları minimize etmeye imkan tanır (32,37,38,39)

Tersine hatalı pozitif PPRM tanısı hospitalizasyon, antibiyotik ve kortikosteroid uygulanması, hatta doğum indikasyonu gibi gereksiz obstetrik müdahalelere yol açabilir.

Klinik tanı servikal os tan berrak sıvı gelişi veya bolca sulu vaginal akıntısı olan hastalarda kolaydır. Sıvı gelişi az veya aralıklı, ultrason değerlendirmesinde amnion mayi indeksi normal yada az ise tanı gerçekten zordur. Bu vakalarda non invaziv biyokimyasal testler PPRM tanısına yardımcı olabilir (40) .

En çok kullanılan, vajinal pH ölçümüdür. Gebelikte normal vajen pH'ı 4.5-6.0 arasında değişir. Amniotik sıvı pH'ı ise 7.1-7.3'dür. PH tayini için litmus, bromthymol mavisi ve nitrazin kâğıtları kullanılabilir. Bugün yeğlenen, nitrazin kâğıtlarıdır. Kâğıtlara sodium dinitrophenylozanapthol disulfonate 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 (41,33,34,42).

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, nemlendiriciler, vajinal akıntılar yanlış negatif sonuç verebilir (41,33,34,42).

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 yenidoğanda hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi yaptığı için kullanılmaz (33,34).

Ultrasonografi kolay 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. Amnion sıvısının normal olması, EMR tanısını dışlamaz (33).

PPROM tanısı için araştırmacılar alternatif ve daha objektif bir test için uzun zamandır çalışmaktadırlar. Böyle bir test ilk olarak servikovajinal sıvıdaki bir veya daha fazla markerın tanımlanmasına dayalıdır. Bu markerlar erken membran rüptürü olan hastalarda bulunurken, membranları intakt olan kadınlarda bulunmaz. PPRM u tanımlamak için AFP, (AFP), fFN, IGFBP-1, prolaktin, diamine oxidase aktivitesi, b-hCG and placentel a-microglobulin-1 (PAMG-1) gibi pek çok marker çalışılmıştır (40) Diamine oxidase aktivitesi testi %87- %100 sensitivite ve %98 -%100 spesifite ile en etkin testlerdendir(32). Normalde

vajen sıvısında bulunmayıp amnion sıvısında bulunan maddelerden prolaktin, diamin-oksidad, AFP ve fibronektinin, vajen sıvısında saptanması ile EMR tanısı konulabilir (33,34,42).

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 (42).

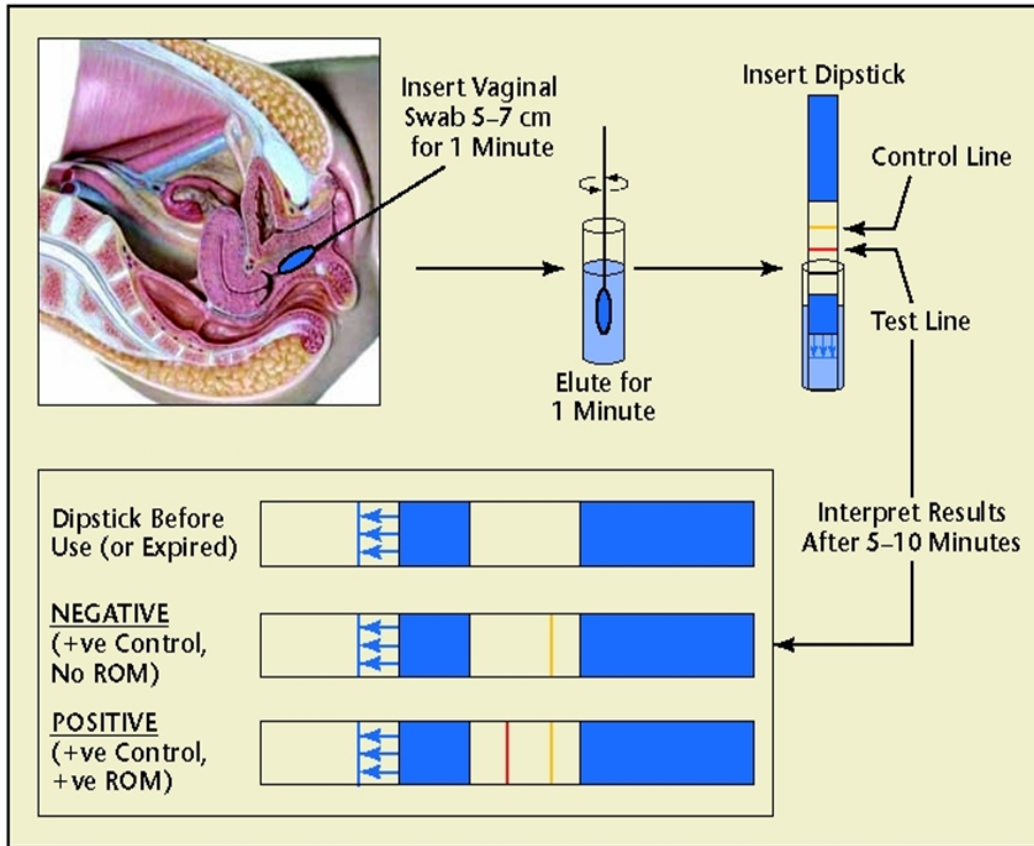
PPROM tanısında hatalı pozitiflik oranını düşürmek için test amniotik sıvıdan diğer fizyolojik sıvılara oranla (maternal kan, vajinal sekresyon, seminal sıvı gibi) daha çok bulunan bir protein tanımlanmalıdır. IGFBP-1 ve plasental alfa mikroglobulin (PAMG-1) bu kriterleri tam olarak sağlamaktadır ve sırasıyla Actim Prom Test ve çok yeni geliştirilmiş Amnisure ROM test olarak bilinmektedirler (43,44,45,46).

IGFBP-1, fetal KC ve Desidua tarafından üretilen 28kDa da bir proteindir. IGFBP-1, amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur, seminal sıvı plazma, idrar ve maternal kanda yoktur (45).

Amniotik sıvıdaki konsantrasyonu gestasyonel yaş ile artmaktadır. Gebeliğin erken döneminde 27ng/ml iken termde 145.000 ng/ml olmaktadır. Hâlbuki 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 mikroyırtıklar tanı koymaya yardım edecek kadar sensitiftir. Bu test klinik kullanımda 10 yıldan fazladır genişçe yer almaktadır(40).

Kullanımı giderek artmakta olan diğer bir tanısıl test “Amnisure” (Amnisure International LLC, Cambridge, MA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış, kullanımı kolay, spekulum muayenesi gerektirmediğinden minimal invazif ve oldukça hızlıdır. Yatakbaşı 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 alfa mikroglobulin-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. Vaginal enfeksiyon ve kan kontaminasyonu durumlarında, PAMG-1 düzeyi 3 ng/mL'yi aşamaz ve sensitivite eşik değeri 5ng/mL olduğundan yalancı pozitifliğe neden olmaz. Lee ve ark.'nın yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada, PAMG-1 ölçümünün erken membran rüptürünü saptamadaki duyarlılığı %99, seçiciliği %88, pozitif öngörüsü %98, negatif öngörüsü %91 olarak bulunmuştur (48). PAMG-1 immunoassay test, 11-42. gestasyonel haftalarda kullanılabilen ve konvansiyonel kombine klinik testlere göre (nitrazin, ferning, vaginal sıvı varlığı), EMR tanısında daha iyi sonuçlar vermektedir (46,48). Zamanla bu gibi non-invazif testler, geleneksel klinik değerlendirme ve amnion-boya testinin yerini alabilir (44,46). Şekil 3 de bu testin nasıl uygulandığı gösterilmiştir.



Şekil 2: Fetal membranların rüptürü tansında Amnisure testi yapılışı (50)

PPROM için non-invaziv altın standart test kısıtlılığı, yeni tanısal testler keşfetmekte ciddi bir limittir. İdeal olarak altın standart test, bir amnion boyama testi olabilir. Bu teste, amniosentez ile amniotik kaviteye indigo-carmin verilir ve 20-30 dak. içinde vajene mavi boyalı sıvı akışı araştırılır. Bu metodun invaziv olması ROM ve enfeksiyon komplikasyon riskleri taşıması nedeniyle dezavantajları vardır(49). PAMG-1 ve amnio-dye testleri arasındaki kıyaslamada, PAMG-1 testinin, amnio-dye testi kadar ROM tanısı koymada güvenilir olduğu çalışmalar sonucu ortaya konmuştur(47).

2.3.2. PRETERM EMR'DE TEDAVİ

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 (50).

PPROM olgularında başlangıçta tanının konfirmasyonuna odaklanılmalı, gestasyonel yaş doğrulanarak fetal iyilik hali dökümanite edilmelidir. Doğum yöntemine karar verirken, gestasyonel yaş, prezentasyon ve servikal muayene gözönünde bulundurulmalıdır.(61) 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 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$), 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 glukoz 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, asenden 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 (50).

Genel kural olarak preterm EMR nedeniyle izlem yaklaşımı uygulanan gebeler, oluşacak enfeksiyon, kord prolapsusu, umbilikal kord kompresyonu ve plasenta ablasyonu gibi komplikasyonlar öngörülemediği için, mutlaka hospitalize edilmelidir (31). Genellikle, amnion sıvı birikimini ve uteroplental 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 (31,51).

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 kategori de inceleyebiliriz:

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

36. gebelik haftasından sonra meydana gelen EMR'de genel yaklaşım >3 cm servikal dilatasyon, korioamnionit şüphesi, vajende grup B streptokok kolonizasyonunun varlığı, nonreaktif 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 (52). Prostaglandinlerle yapılan indüksiyonda, oksitosin indüksiyonuna oranla maternal komplikasyon sıklığı artmaksızın, sezaryen oranının daha azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur(53).

- **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 maturasyonunu 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 (54). Bu olgularda amnion sıvısının fetal pulmoner maturite tayini açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla amnion sıvısında phosphatidil 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 PEMR'lere yaklaşım açısından pratik bir rehber olacak çalışmalar yapılmalıdır. Cox ve ark. 30-34. gebelik haftaları arasındaki 129 PEMR olgusunda acil doğum ile konservatif tedaviyi karşılaştırmışlar ve bu olgulara herhangi bir tokolitik tedavi, grup B streptokok profilaksisi ve antenatal steroid tedavisi yapmamışlardır(55). Konservatif izlenen grupta doğumun latent periyodunda kısa bir artışla birlikte, amnionit sıklığında anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Bir diğer önemli bulgu da gestasyonel yaş ile ilgili morbiditede azalmayla ilişkili bir sonuç bulunmamasıdır. Bu çalışmada gözlemlenen diğer bulgular ise bu popülasyonda RDS sıklığının %35 civarında olduğu, konservatif izlem grubundaki 1 olguda kord kompresyonuna bağlı fetal ölüm, acil doğurtulan 2 olguda sepsis ve 1 olguda da pulmoner hipoplaziye bağlı yenidoğan ölümü olduğudur. Bu çalışmada acil olarak doğurtulan olgularda intrauterin enfeksiyon sıklığında azalma ve kord kompresyonuna bağlı gelişen fetal kayıp sıklığı daha az olarak rapor edilse de, fetal akciğer maturitesi tayin edilmeyen 30-33. gebelik haftalarındaki olgularda neonatal sepsis ve diğer gestasyonel yaşa bağlı morbidite riskleri hala devam etmektedir. Bu nedenle bu haftalarda akciğer maturasyon tayini yapılamıyorsa, akciğer maturasyonunu sağlamak amacıyla kortikosteroid yapılmalı, uygun antibiyotik başlanmalı ve yakın fetal monitorizasyon ile takip edilmelidir. Bu arada korioamniotin klinik bulguları da gözden kaçırılmamalıdır (52, 55).

- **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. Bu haftalarda kazanılan 1 günün bile fetal morbidite ve mortaliteye olumlu etkisi olabilmektedir. Yine de bütün çabalara karşın belirli bir latent periyod sonrasında doğum gerçekleşecektir. Özellikle amnion mayii indeksinin azaldığı olgularda latent periyod süresinin kısaltıldığı ancak amnionit riskinin arttığı bildirilmiştir (56). Yine de amniotik sıvı ölçümünün olgulara konservatif tedavi kararı verilmesinde prediktor olarak kullanılmaması önerilmektedir (57). Konservatif tedavi esnasında hastalar erken doğum bulguları, amnionit, kord kompresyonu, ablasyo plasenta ve fetal distress açısından dikkatle takip edilmelidir. Bu dönemde PEMR olgularında %32-76 oranında fetal distress geliştiği bildirilmiştir (58). Bu yüzden bu olgular yatak istirahatine alınmalı ve fetal iyilik hali günlük olarak değerlendirilmelidir. 38 °C veya üstü ateş, lökositoz, uterin hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi olması durumunda korioamnionit düşünülmeli ve gebelik sonlandırılmalıdır. Şayet bulgular birbiri ile uyumsuz ise amniosentez ile amniotik mayiinin değerlendirilmesi bilgi verici olabilir. Özellikle amnion mayii glukoz konsantrasyonunun 16-20 mg/dl'den daha düşük olması, gram boyamanın (+) olması ve amniotik kültürde üreme olması enfeksiyon lehinedir. Enfeksiyon ve fetal distress gelişmezse gebelik 34. haftaya kadar takip edildikten sonra, 32. haftaya ulaşmış gebeliklerde ise fetal akciğer maturasyonu konfirme edildikten sonra gebeliğin sonlandırılması en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir (52).

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

Bu olguların yaklaşık yarısı membran rüptüründen sonraki 1 hafta içinde doğurmaktadır. Olguların yaklaşık 1/5'inde gebelik 1 ay daha devam eder. Ancak bu grup hastalarda konservatif takiple daha sonra yaşayabilen yenidoğanlarda motor gelişim problemleri, serebral palsy, 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 (52).

Amniosentez sonrası meydana gelen membran rüptürü sonuçları, spontan PPROM'a olan olgulara göre daha iyidir. İkinci trimester genetik amniosentez sonrası PPROM riski % 1-1.2 iken, işleme bağlı gebelik kaybı oranı % 0.06-0.2 (veya 400 prosedürden 1 tanesi) olarak tahmin edilmektedir(31, 59). Amniosentezi takiben PPROM olan olguların birçoğunda amnion sıvısının normale dönmesi ile birlikte fetal membranlar da onarılarak kapanır. Spontan preterm PROM de, özellikle ilk 72 saat içinde membranlar kapanmadıysa, sonrasında kapanma oranı (% 2.8-13) çok düşüktür. Preterm gebeliklerde membranların onarıldığını düşündürecek şekilde sıvı gelişi kesilir ve sonografide sıvı birikimi izlenirse, gebeliğin devamı planlandığında hasta eve gönderilmeden önce tanının onaylanması için amnionboya testi önerilir. Zaman içinde bu ortamda Amnio-boya test kullanımı yerini AmniSure ROM testi gibi testler değiştirebilir (48).

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 (60, 61). Ancak bu amaca yönelik etkin ve güvenli bir yöntem halen bulunmamaktadır.

2.3.3. PRETERM EMR' DE ANTENATAL KORTİKOSTEROİD KULLANIMI:

Fetal membranları intakt, 34. gestasyonel haftadan küçük, erken doğum eylemindeki gebelerde antenatal glukokortikoid kullanımının (betametazon, 12mg IM, 24 saat ara ile 2 doz veya dexametazon, 6mg IM, 12 saat ara ile 4 doz) RDS, IVH ve nekrotizan enterokolit (NEC) insidansını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (31,62,63).

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 (64,65).

2.3.4.PRETERM EMR' DE TOKOLİZ:

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 (31,66). Preterm EMR'de tokolizin faydaları sınırlı olup, ancak steroid tedavisini tamamlamak veya hastanın üst merkeze transferi için zaman kazanmak amacı ile kullanılmalıdır.

2.3.5.GRUP B BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOK KEMOPROFİLAKSİSİ:

Termden önce EMR gelişen hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı için 2 endikasyon mevcuttur; ilki perinatal GBS enfeksiyonunun önlenmesidir, ikinci endikasyon ise enfeksiyonun PEMR'yi başlatan neden olduğu ya da PEMR sonrası gelişen enfeksiyonun doğum eylemini başlattığı varsayımına dayanır. Dolayısı ile profilaktik antibiyotik kullanımının mantığı, klinik enfeksiyonu önlemenin yanısıra PEMR sonrası doğumu geciktirmektir (67).

Antepartum kullanımdan ziyade, intrapartum Grup B beta-hemolitik Streptokok (GBS) kemoprofliksisinin, erken dönem GBS'ye bağlı neonatal sepsis ve mortalite insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken doğum tehdidi olan her gebede, son 5 hafta içerisinde yapılmış negatif GBS perineal kültürü olmadığı sürece GBS kemoprofilaksisi endikedir. Doğumdan en az 4 saat önce intravenöz penisilin enjeksiyonu tedavi

seçeneklerinden biridir. Preterm EMR tanısı konulan ve GBS taşıyıcılığı bilinmeyen her gebeden GBS için perineal ve perianal (servikal değil) kültür alınmalıdır (50). Antibiyotik başlama kararı bireyselleştirilmeli, hastanın birkaç gün içindeki doğurma olasılığı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi başladıktan sonra izlem yaklaşımına karar verilirse, antibiyotikler kesilerek doğum eylemi sırasında GBS kültürleri pozitifse tekrar başlanabilir. Ancak tekrarında kültür negatif saptanırsa preterm doğum bile olsa kemoprofilaksi endikasyonu yoktur. Eğer sonradan hastada asenden enfeksiyon, koryoamnionit gelişirse, tedavi geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle yapılmalıdır. Birçok protokol ampisilini kapsamakta dolayısı ile GBS için de etkin olmaktadır. Henüz GBS de penisilin direnci kanıtlanmamış, ancak eritromisin ve klindamisin için % 15-20 gibi yüksek direnç oranları bildirilmiştir (50).

Birçok antibiyotik rejiminin latent periyodu uzattığı bulunmuştur. 48 saat içinde her 6 saatte bir IV 2 gr. ampisilini takiben 5 gün oral amoksisilin (500 mg 3x1 veya 875 mg 2x1) veya eritromisinin tek doz oral 1 gr. azitromisin ile kombine edilerek eylem oluşmadığı takdirde belirgin perinatal yararının olduğu gösterilmiştir (68,69,70).

Ampisilin özellikle grup B streptokoklar, birçok aerobik gram-negatif basiller ve bazı anaeroblar üzerine etkilidir. Azitromisin özellikle koryoamniyonitin 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 (70). Profilaktik antibiyotik kullanımının doğumu anlamlı olarak 48 saat ve 7 gün geciktirme, maternal enfeksiyon, koryoamniyonitte azalma postpartum endometritte azalma, neonatal sepsis, intraventriculer hemoraji (İVK) ve pnömonide azalma yararları olduğu ortaya konmuştur (69,71,72). Ek neonatal yararlar arasında; pozitif kan kültürlerinde, sürfaktan kullanımında oksijen tedavisi gereksiniminde ve taburculuk öncesi serebral ultrasonografik anormalliklerde azalma da izlenmiştir. Perinatal mortalitede azalma olmamıştır(71,72) MFMU (Maternal Fetal Medicine Unit)' nin geniş çaplı bir çalışmasında RDS(respiratuar distres sendromu), koryoamniyonit, neonatal sepsis ve neonatal pnömoni gibi olumsuz sonuçlarda antibiyotik grubunda anlamlı olarak azalma izlenmiştir (71). Ayrıca

GBS negatif olan hastalarda daha uzun latent period ve daha az neonatal pnömoni ve sepsis saptanmıştır. Ancak uygulanan hiçbir antibiyotik rejimi GBS enfeksiyonunu tedavi etmemiştir. Eylem başladıktan sonra GBS profilaksisi tartışmalıdır (71). Bir antibiyotik rejiminin ilaç, doz, süre açısından diğerinden daha iyi olduğunu belirleyen yeterli çalışma yoktur, fakat amoxicillin-clavulanate 'ın yenidoğanda NEK (nekrotizan enterokolit) riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (72).

2.4. KORYOAMNİONİT

Koryoamnionit (KA) veya intraamniotik enfeksiyon genellikle membran rüptürünün başlattığı ve assendan polimikrobiyal bakterial enfeksiyonun sebep olduğu koryon ve plasental membranların akut enfeksiyonudur. Koryoamnionit membran bütünlüğü bozulmadan da ortaya çıkabilir. Bu tabloya genellikle kadın alt genital yolda %70 in üzerinde bir oranla bulunan Ureaplasma ve Mycoplasma hominis sebep olur (74). Seyrek oranda da olsa hematojen yolla gerçekleşebilecek enfeksiyona sebep Listeria monocytogenestir (75). Koryoamnionitin tanımı ile ilgili literatürdeki karışıklık halen devam etmektedir. Patoloğlara göre, KA plasentanın lökositik infiltrasyonu anlamına gelirken; klinisyenler için KA, annenin, fetusun ve amniotik kavitenin klinik bulgular veren enfeksiyonunu ifade etmektedir. Şu da bir gerçektir ki plasental enflamasyonun histolojik bulguları ile enfeksiyonun klinik bulguları her zaman birliktelik göstermemektedir. Enfeksiyonun klinik işaretleri olmadan da plasental enflamasyon olabilmektedir. Koryoamnionit için kullanılan çok çeşitli terimler vardır, bunlar arasında intraamniotik enfeksiyon (İAE), intrauterin enfeksiyon, amnionit, intrapartum enfeksiyon ve amniotik sıvı enfeksiyonu sayılabilir. Bu yazıda koryoamnionit ve intraamniotik enfeksiyon aynı anlamda kullanılmıştır.

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Koryoamnionit insidansına dair ulusal veriler yetersizdir ve eski çalışmalardan alınan oranlar populasyonlara göre farklılık göstermektedir. Çalışmalara göre intraamniotik enfeksiyon tüm gebeliklerin % 0.5 ile % 10'unu, sadece term gebeliklerin ise % 0.5-2'sini komplike etmektedir (76).

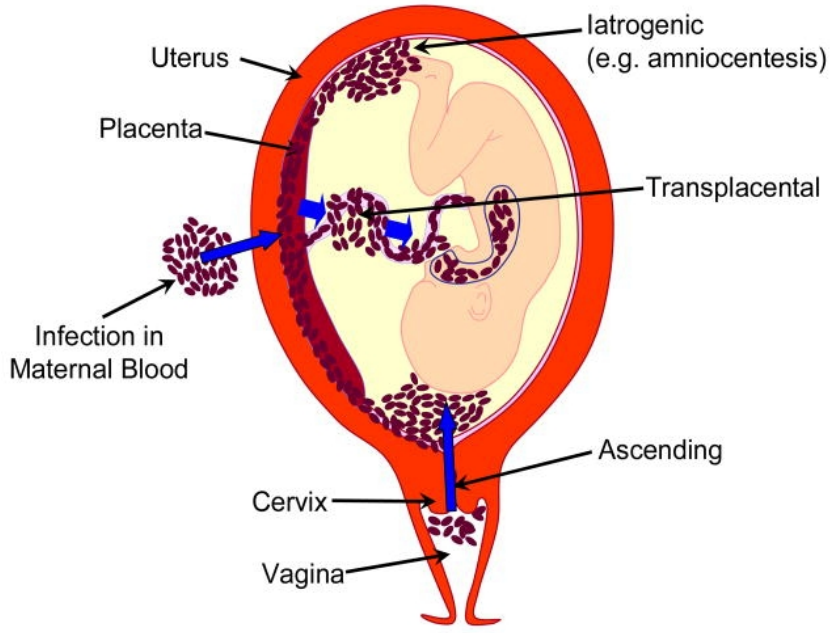
Enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı % 1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran % 10'lara ulaşmaktadır (77).

İntraamniotik enfeksiyon, preterm EMR ve preterm doğuma neden olarak birçok prematüriteye bağılı komplikasyona yol açar. Ayrıca, intraamniotik enfeksiyonun prematüre bebeklerde ve term bebeklerde serebral palsiye neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır(78).

Koryoamnionitin risk faktörleri ile ilgili yayınlanmış bir çok 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 (77).

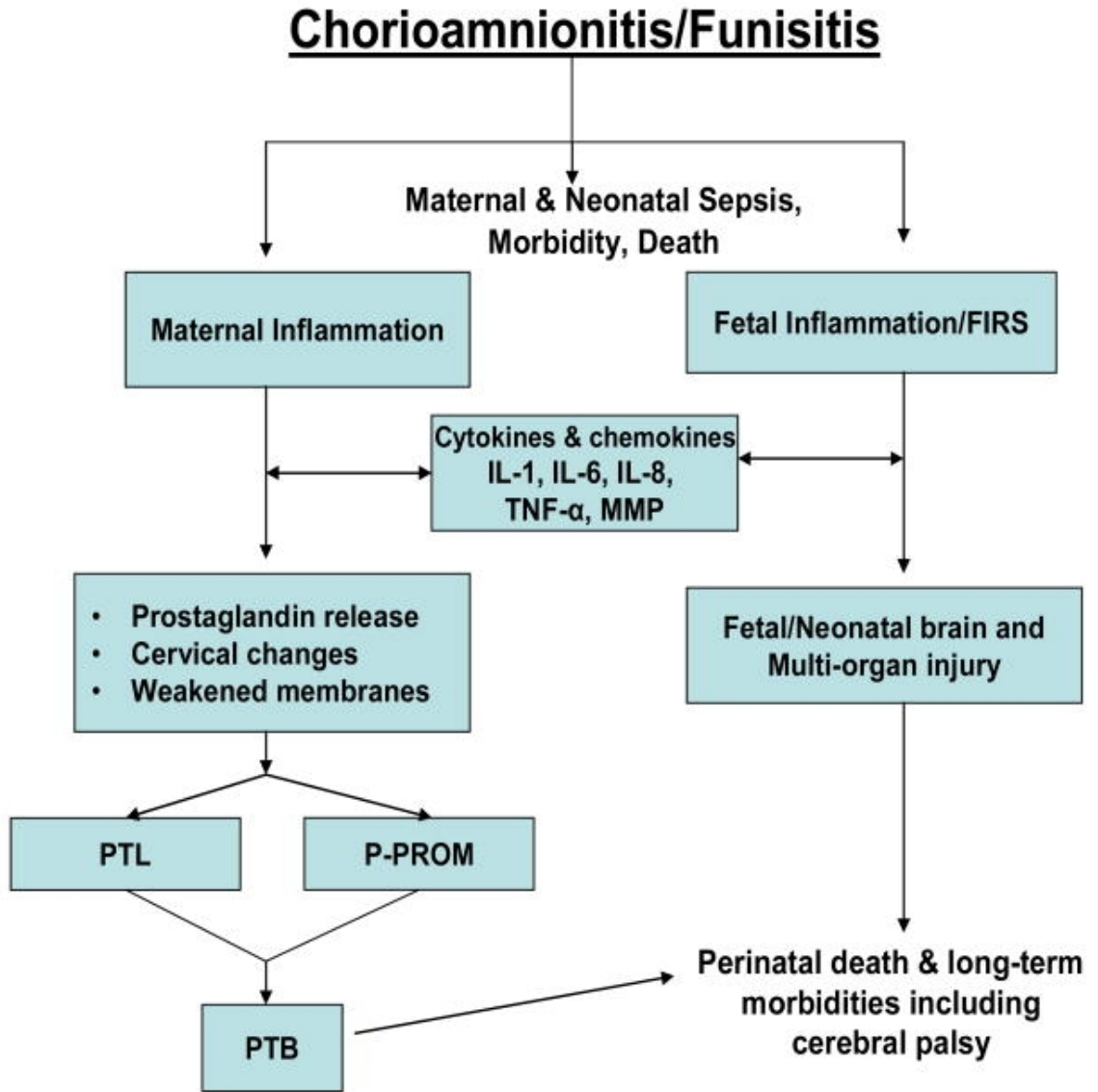
2.4.2. MEKANİZMA VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Koryoamnionit tablosuna en sık sebep retrograd yada alt genital sistemin assendan bakterial enfeksiyonudur. Hematojen, transplasental geçiş ,amniosentez veya koryon villüs örnekleme sonrası iatrojenik enfeksiyöz nedenler daha az görülür (79).



şekil 3: Koryoamnionitin gerçekleşme yolları (79)

Bakteriler uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, yeterli miktarda endotoksin salgıladıklarında maternal ve fetal enflamasyon cevabını tetikleyerek membranların rüptürü, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara yol açarlar. Kısaca bu enflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriümdan ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar. İntraamniotik enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır(79,80,81).



Şekil 4: Koryoamnionitin patogenezi: Maternal ve Fetal Yanıt ve Komplasyonlar

IL=Interleukin, TNF=Tumor Necrosis Factor, MMP=Matrix metalloproteinase, FIRS=Fetal Inflammatory Response Syndrome, PTB Preterm birth

2.4.3. TANI

Koryoamnionitin tanısı klinik olarak 38°C üzerinde ateşe ilave olarak uterin hassasiyet ,maternal veya fetal taşikardi, pürülan amnion mayi gelişi parametrelerin en az ikisi ile konulmaktadır. Özellikle Membran rüptürü gibi koryoamnionit oluşumu için bir risk faktörünün varlığı tanıyı güçlendirir (81).

Koryoamnionitin tanısında kullanılabilecek laboratuvar testleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Klinik kullanımda yer alan maternal lökosit (>12,000/mm³ veya >15,000/mm³) yüksekliği koryoamnionit tanısını destekler. Klinik koryoamnionit saptanan olguların yaklaşık %70-90'ında lökositoz rapor edilmiştir. İzole lökositoz doğum eylemi ve steroid kullanımı ile de gerçekleşebileceğinden, koryoamnionit için diğer semptom ve işaretlerin olmadığı durumlarda lökosit yüksekliği sınırlı değerlendirme sağlar. Bu nedenle PPROM gibi koryoamnionit için yüksek riskli hastalarda ilave semptomlar olmadan sadece lökosit takibi çok kullanışlı değildir (81). Yüksek CRP değerleri, Lipopolisakkarit binding protein (LBP),ICAM-1, ve IL-6 PPROM un tespitinde rutin klinik pratikte kullanımı uygun olmasa da koryoamnionit ile ilişkilendirilmiştir (82,83,84,85,86).

Amniosentez ile elde edilen amnion mayide bakılacak bazı parametreler (glukoz, 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 (81).

Histolojik koryoamnionit histopatolojik tanısı plasentanın amniotik membran ve koryonun akut histolojik değişiklikleri ve warton jeli ve umblikal ven duvarındaki lökosit infiltrasyonu ile karakterize funnisit tablosunun gösterilmesi ile konulur (87). Semptomlar intraamniotik enfeksiyon düşündürürken plasental patoloji tanıyı desteklemeyebilir. Bir çalışmada klinik olarak koryoamnionit tanısı konulan olguların % 38'inde histolojik olarak enfeksiyon kanıtına rastlanmamıştır (88).

2.4.4. MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

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 (89,90).

Koryoamnionit gelişen kadınların %10 unda yaygın olarak E.coli ve GBS içeren pozitif kan kültürleri (bakteriyemi) saptanırken, septik şok, DIC (dissemine intravasküler koagülasyon), ARDS (akut respiratuar distres sendromu) ve maternal ölümlerle oldukça nadir karşılaşılır (75).

2.4.5. FETAL –NEONATAL KOMPLİKASYONLAR

Fetusun enfeksiyona maruziyeti fetal ölüm, neonatal sepsis ve çok sayıda postnatal komplikasyonlara neden olabilir. Fetal İnflamatuar Response Sendromu (FIRS) bu komplikasyonlara sebep olabilir yada agra ve edebilir. Fetal inflammatuar Response Sendromu (FIRS) erişkindeki Sistemik İnflamatuar Response Sendromunun fetusteki karşılığı olarak görülebilir.

Fetusda intraamniotik enfeksiyonun nörolojik hasara yol açma mekanizması, preterm EMR ve preterm eylemdeki mekanizmalara benzerdir. Fetus, anne gibi intraamniotik enfeksiyon varlığında enflamatuar cevap oluşturur. Enflamatuar cevabın parçası olarak fetüste interlökin, TNF –alfa, CRP, ve matrix metollaproteaz gibi sitokin ve kemokinlerin aktivasyonu gerçekleşir (93). Bu sitokinlerin fetal beyindeki beyaz madde nekrozunu ve serebral palsiyide kapsayan uzun dönem nörolojik sekeli başlattığına inanılmaktadır (79).

Enflamatuar cevap sendromu; fetal plazma IL-6 düzeyleri ile (>11 pg/ml) ciddi neonatal mortalite ve preterm eylem ilişkisini bulan Gomez ve ark. tarafından tanımlanmıştır (92). Neonatal dönemdeki komplikasyonlara ek olarak, uzun dönemde olan nörolojik bozulma ile intraamniotik enfeksiyonun ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon, termde ve pretermde kistik periventriküler lökomalazi (PVL) ve serebral palsy (CP) riskinide artırmaktadır (93). PVL, fetal beyindeki beyaz maddenin hasarı ve

yumuşaması ile karakterize olup, etkilenmiş yenidoğanlarda 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 (94). Otuz adet çalışmanın alındığı bir metaanalizde intraamniotik enfeksiyon ve PVL arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca CP ve PVL sadece klinik koryoamnionitle ilişkili değil, subklinik enfeksiyon göstergesi olan histolojik koryoamnionit ile de ilişkili bulunmuştur (95). Yeni çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemekte ve koryoamnionitin sadece preterm yenidoğanlar için değil, term ve terme yakın yenidoğanlar içinde CP açısından bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (78).

2.4.6. YÖNETİM VE ÖNLEM

Klinik koryoamnionitin maternal ve fetal komplikasyonlarını önlemek için başlıca yaklaşım antibiyotik tedavisinin düzenlenmesidir (75). 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 (96,97,98).

Randomize çalışmalarla geniş spektrumlu antibiyotik tedavisiyle koryoamnionitin maternal ve fetal komplikasyonlarının azaldığı gösterilmiştir (99,100,101,102,103). İntrapartum antibiyotik tedavisi ile neonatal sepsis sıklığı %80 oranında azalmıştır (100,101). Klinik koryoamnionitin tedavisinde önerilen antibiyotik rejimi her 6 saat ara ile intravenöz ampisilin ve 8-24 saat arayla gentamisindir. Eğer sezaryen ile doğum gerçekleştirilecekse anaerobiklere etkili klindamisin (veya metranidazol) tedavisi her 8 saatte bir eklenir (103,104). Antibiyoterapiye, doğum sonrası 24. saate kadar veya hasta 24-48 saat boyunca afebril olana kadar devam edilmelidir(105).

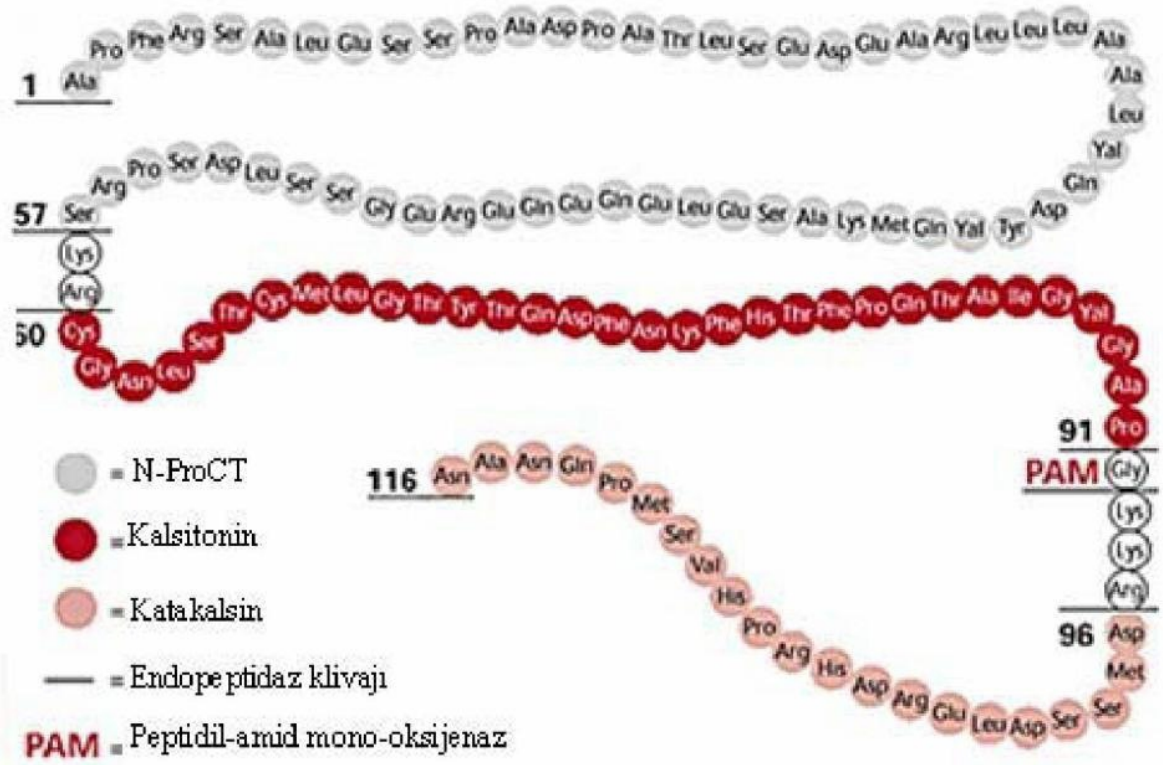
PPROM tanılı hastalarda bekleme yaklaşımı klinik koryoamnionit için majör risk faktörüdür. Koryoamnionit gelişen hastalarda % 70 oranında uterin kontraksiyonlar ve doğum eylemi gerçekleşir. Özellikle ampisilin ve eritromisini içeren proflaktik antibiyotik tedavisi klinik çalışmalarla ispat edilmiştir. Antibiyotik kullanımı ile klinik ve patolojik koryoamnionit ve

neonatal sepsis insidansının azaldığı saptanmıştır. Amoksisilin /klavulanate kombinasyonu potansiyel artmış nekrotizan enterokolit ile ilişkili olduğundan kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca ORACLE II çalışmasında membranları sağlam spontan preterm eylemdeki kadınlarda antibiyotik kullanımının infantlarda beklenmedik serebral palsy oluşumuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (81).

2.5. PROKALSİTONİN

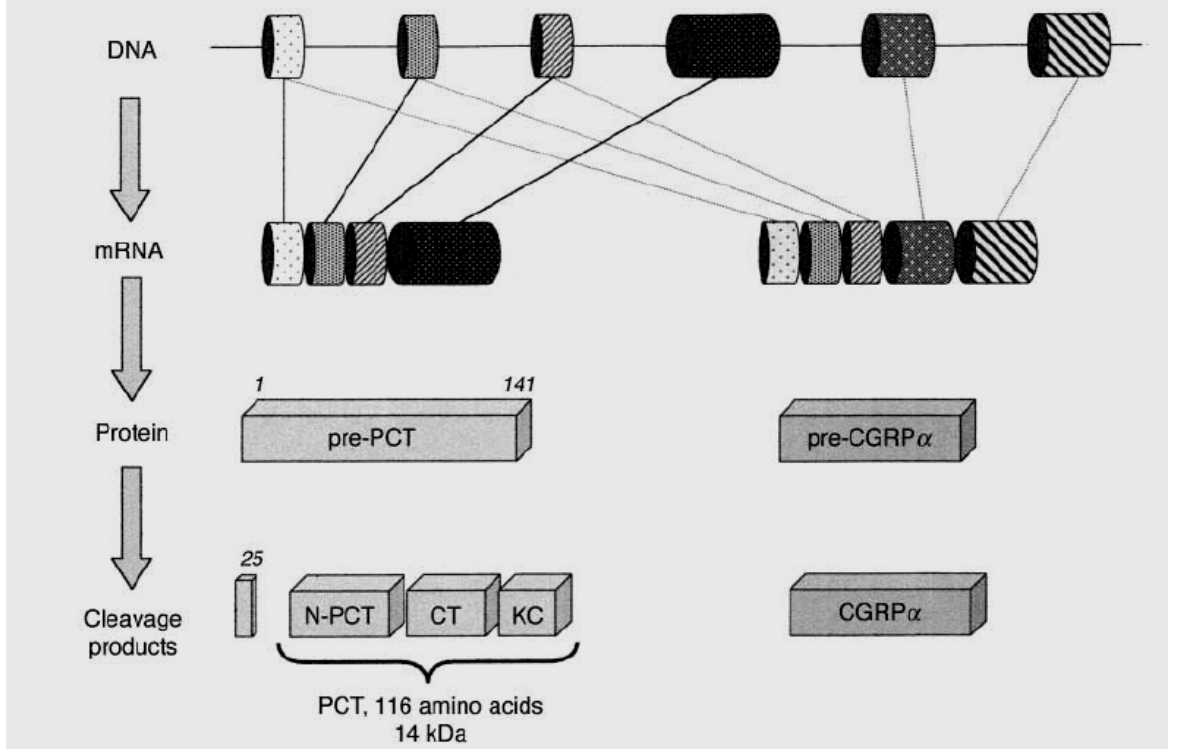
Enflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve gelişen bağışıklık yanıtını belirleyen birçok laboratuvar parametresi vardır. Bu amaçla kullanılan bazı özgün laboratuvar testleri, devam eden enflamasyonun tipini belirler. Ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlenmesini ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır. Enflamatuvar belirteç olarak kullanılan vücut sıcaklığı, lökosit sayısı, ESH, CRP gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte olup özgül değildirler. PCT (prokalsitonin), enflamatuvar yanıtın mevcut parametrelerinden farklı özellikleri olan yeni bir tanısal parametredir. Özellikle bakteriyel enflamasyonda, sepsiste yapımı uyarılır. Viral enfeksiyonlar, kronik nonbakteriyel enflamasyon, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve cerrahi travmalardan ya çok az etkilenir ya da hiç etkilenmez. Bu nedenle PCT, bakteriyel ve nonbakteriyel enflamasyonun ayırıcı tanısında, sepsis hastalarının izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (106).

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun bir prohormonudur. Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır. Prokalsitonin de tiroid C hücrelerinden salgılanır. 116 aminoasit içerir ve 13 kD molekül ağırlığına sahiptir (Şekil 6)(106).



Şekil 5: PCT'nin aminoasit dizisi

PCT, 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından insan kalsitoninin bir prekürsörü olarak tanımlanmıştır (106,107). Normal ve sağlıklı bireylerde hormon olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C-hücrelerinden üretilen ve salgılanan prohormon olan PCT'den sağlanır. PCT sentezi, CALC-I geninin transkripsiyonu ve 141 aminoasitlik öncül proteinin (preprocalcitonin) translasyonu ile başlar (şekil III). Preprocalcitoninde, PCT'nin N-terminal bölgesinde (N-PCT) bir sinyal dizisi, N-PCT, ortada kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur. Özgül hücre içi proteoliz ile bu peptidden ilk olarak PCT, daha sonra kalsitonin serbestleşir. Normalde kalsitonin yapımı Ca'a bağımlı olarak düzenlenir. Kalsitoninin serumdaki yarı ömrünün kısa (10 dakika) olmasına karşın, PCT 25-30 saatlik bir yarı ömre sahip olup invivo koşullarda çok stabil bir proteindir.



şekil 6: Calc-1 geni ve PCT sentezi

Sistemik enflamasyon durumlarında kalsitonin düzeyi plazmada değişmezken PCT düzeyi anlamlı şekilde artar. Normal sağlıklı bireylerde PCT düzeyi 0,1-0,5 ng/ml arasındadır. Ciddi enflamatuvar durumlarda plazma PCT düzeyi 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde bulunmuştur (106). Sistemik enflamasyon durumlarında salınan PCT'nin üretim yeri hala tam aydınlatılamamıştır. Enflamatuvar durumlarda PTC'nin tiroid dışında karaciğer, gastrointestinal sistem ve akciğerler tarafından da üretildiği öne sürülmüştür (107).

2.5.1. PROKALSİTONİN ÖLÇÜM PRENSİBİ VE KLİNİK KULLANIMI

Günümüzde sadece 116 aminoasitli prokalsitonini ölçen bir yöntem yoktur. Her ölçüm yöntemi, farklı miktarlarda kalsitonin prekürsörlerini de ölçüme dahil etmektedir (108). Bu nedenle günlük minimal prokalsitonin artışlarını analiz edebilecek sensitif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (109,110).

1995 yılında araştırmacılar, prokalsitoninin aminoterminal bölümü yanında intakt prokalsitonin prohormonunu da ölçen bir yöntem geliştirdiler (111). Araştırma amaçlı kullanılan bu yöntem normal düzeyleri (0.033 ± 0.003

ng/ml) ölçmektedir (112). Birçok çalışmada bu yöntemin sistemik enflamasyonu ve sepsisi değerlendirmedeki yararı araştırılmıştır (112,113).

Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, iki monoklonal antikorun kullanıldığı sandviç tip kemilüminesans yöntemidir. Bu yöntemde ,test solüsyonunda tayin edilecek maddeye iki farklı bağlanma bölgesinden bağlanabilen antijen-spesifik monoklonal antikorlar fazla miktarda eklenir. Bu antikorlardan bir tanesi lüminesans işaretlidir (tracer), diğeri de tüpün iç duvarına fikse olmuştur (kaplı tüp sistemi). İnkübasyon süresi boyunca, her iki antikor da test solüsyonunda tayin edilecek madde ile sandviç kompleksi oluşturmak üzere reaksiyona girer. Sonuçta lüminesans işaretli antikor tüpün içi yüzeyine bağlanır. Reaksiyon tamamlandığında, fazla “tracer” yıkama basamağı ile tüpten tamamiyle uzaklaştırılır. Test tüpünün duvarında kalan “tracer” miktarı, lüminometre ile lüminesans sinyali ölçülerek tayin edilir (114). PCT kiti akridinyumla işaretlenmiş anti-kalsitonin monoklonal antikor içermektedir. Kullanılan test tüpleri ise, PCT'nin katakalsin segmentine spesifik monoklonal antikorla kaplıdır. Oluşan immünokimyasal reaksiyon sonucunda yayılan ışık lüminometre kullanılarak tayin edilir. Elde edilen lüminesans sinyali numune içindeki PCT konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (114).

Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, (LUMitest, BRAHAMS, Henningsdorf, Germany) prokalsitonin prohormon, kalsitonin segment ve CCP-1'i ölçer. Bu yöntemin sensitivite sınır değeri 0.08 ng/mL (en düşük standart değer) gibi görünmesine karşın, fonksiyonel sensitivite düzeyi 0.5 ng/mL dir(108). Ancak bazı araştırmacılar 0.5 ng/mL düzeyini fonksiyonel sensitivite sınırı olarak kabul etmemektedir. Ayrıca 0.5 ng/mL değeri normal değerlerin ortalamasının on katının üzerinde olduğundan ılımlı prokalsitonin artışları gözden kaçmaktadır (108,115).

Pek çok klinik çalışma, PCT'nin çeşitli tıbbi durumlarda tanısal ve terapötik yaklaşımındaki yararlılığını göstermiştir. PCT'nin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır:

Dahili Bilimler

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin tayininde,

- Akut pankreatitte infeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede,
- Nedeni bilinmeyen ateşin infeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde,
- Otoimmün hastalıklarda; viral infeksiyon veya akut atağı akut bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Akut respiratuar distres sendromunda infeksiyöz ile noninfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede kullanılır.

Hematoloji ve Onkoloji

- İmmünoşüpre hastaların takibinde,
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların takibinde,
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile infeksiyöz etyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında kullanılır.

Transplantasyon

- Akut organ reddi veya viral infeksiyonu, bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel infeksiyonun dışlanması için kullanılır

Pediyatri

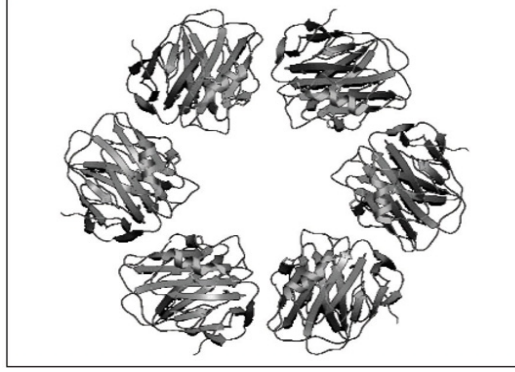
- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve sütçocuklarındaki akut ateş durumunda sistemik bakteriyel infeksiyon veya sepsis oluşumunu nonseptik hastalıklardan ayırt etmede kullanılır.

Cerrahi ve Yoğun Bakım Ünitesi

- Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- İnfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının takibinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin takibinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların takibinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kullanılır (115).

2.6. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

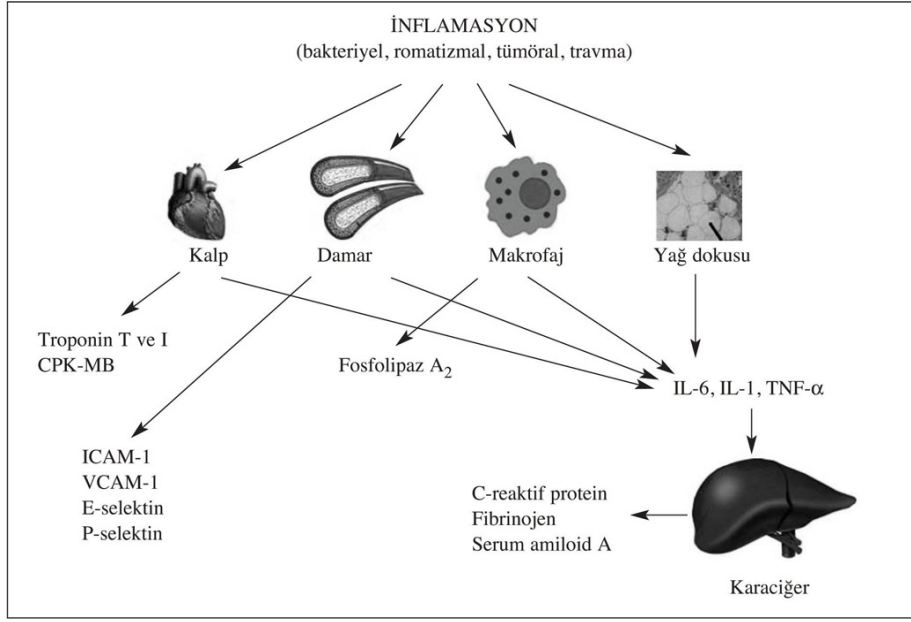
CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı, beş adet alt üniteden (protomerden) meydana gelir (Şekil 8) (116). Bu şekilde beş alt üniteden oluşan proteinlere pentraksinler denilir. Bu yapısal düzen, serum amiloid A gibi diğer akut faz proteinlerdeki ile benzerlik göstermektedir (117).



Şekil 7: Protomerlerden oluşan CRP molekülü

Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindedir (118).

CRP ismini , Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, infeksiyonun, travmanın, inflamatuvar romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir. CRP'nin sentezi esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir (Şekil 9)(119).



Şekil 8: İnflamasyon sırasında akut faz proteinlerin sentezlenmesi

CRP, ilk olarak 1930'lu yıllarda nonspesifik bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmış, uzun bir süre fazla rağbet görmemiş ve 1970'li yıllara kadar, daha çok semikantitatif lateks aglütinasyon yöntemleri ile analiz edilmiştir. 1970'li yıllardan sonra, klasik kullanım alanı olan enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların takibinde kullanmak için, daha güvenilir olan nefelometrik ve türbidimetrik yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır (120). 1990'lı yıllarda CRP'nin daha hassas ölçülebilmesi ile klinikte kullanımı önemli oranda artmıştır. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izleminde çok önemlidir.

CRP ile duyarlılığı, yükselme hızı ve miktarı açısından kıyaslanabilecek olan akut faz proteini serum amiloid A (SAA)'dır. Ancak, SAA klinikte rutin kullanılmamaktadır.

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir(121). Bazı merkezlerin birimi mg/dL olarak verildiğinden, CRP değerleri mg/L'nin 1/10'udur. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3.0 mg/L

olarak saptanır. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Normal bireylerde CRP < 50 µg/L olabildiği gibi, inflamasyon sırasında CRP > 500 mg/L'ye çıkabilir. Yani inflamasyona cevap olarak CRP 10.000 kattan fazla artabilir (119).

Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. CRP inflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi > 5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır (122). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü değişmez. Bu nedenle CRP yüksek olan bir kişide, ertesi gün CRP düzeyinde değişiklik olmazsa, CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır diye yorum yapılır. İnflamatuvar neden ortadan kalktığında CRP düzeyinde diğer akut faz proteinlerinden daha hızlı bir azalma olur. Yarı ömrü 19 saat olduğundan, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin olarak azalması beklenir.

CRP, yaş ile birlikte bir miktar yükselmektedir (123). Ancak akut inflamatuvar hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP 2 mg/L ise, daha sonra yapılan kontrol ölçümlerinde de CRP bu düzeylerde saptanır. CRP'de mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon olmaz, açlık veya toklukla düzeyi değişmez (118,124). Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır (125). Bu nedenle sağlıklı bireyler arasındaki CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.7. MYELOPEROKSİDAZ

2.7.1. YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Nötrofil hücresinin sitoplazmasında çeşitli enzimleri içeren granüller bulunur. Bu yapılar, azurofilik ve spesifik granüller olarak sınıflandırılırlar. Azurofilik granüllerde bulunan enzimler; asit hidrolaz, lizozim, miyeloperoksidaz, bakteri öldürücü enzimler olarak gruplandırılırlar. Spesifik

granüllerde ise; lizozimler, apolaktoferrin, kollagenaz, kobalamin bağlayıcı proteinler, C5a komplemanını yıkan enzimler ve plazminojen aktivatörleri bulunur (126).

Nötrofil ve monositler bakterilerin öldürülmesi için hem oksijen-bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmalar içerirler. Her iki mekanizma da demire bağımlıdır. Oksijen-bağımlı mekanizmalar MPO sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. Oksijenden bağımsız sistem patojenlerin öldürülmesinde fagolizozomda pH değişikliklerini ve lizozomal enzimleri kullanır. Bütün bu bakterisidal mekanizmaların tamamı göz önüne alındığında en etkili olanı MPO sistemidir. MPO demir içeren bir hem proteini olup, vücudun savunma sistemlerinde ve inflamatuvar doku hasarında kritik roller oynar (127,128).

Memeli nötrofillerinin granüllerinde yer alan bir enzim olup, fagosite edilmiş bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynayan myeloperoksidaz enzimin I,II ve III olarak tanımlanmış 3 tipi mevcuttur. Kristal yapısı X ışınlarıyla incelenmiş olup, her MPO molekülünün 2 alt birimden oluştuğu tespit edilmiştir. Toplam molekül ağırlığı 140000 olup, iki uzun iki de kısa poliopeptit zinciri vardır. MPO 1940'lı yıllarda Verdoperoksidaz olarak anılmakta iken sonradan Myeloperoksidaz olarak isimlendirilmiştir.

Enzimin total ağırlığının ortalama %3-4'ü karbonhidrattır. Bir çok enzimde olduğu gibi spesifik inhibitörü de bildirilmiştir, Asidik olarak da bilinen bu inhibitör MPO aktivitelerini bloke etmektedir (129,130,131,132).

2.7.2.ANTİBAKTERİYEL ETKİSİ

Fagositoz olduktan sonra, lökosit hücre membranında yerleşmiş olan NADPH oksidaz sistemi çevre dokulardaki moleküler oksijeni süperoksida dönüştürür. Süperoksid oluşumuna eşlik eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi 'respiratuar patlama' olarak adlandırılır. Daha sonra süperoksid, süperoksid dismutaz (SOD) ile hidrojen peroksida dönüştürülür. Fagolizozomda bulunan lizozomal bir enzim olan MPO'nun varlığında peroksid ve klorür iyonları bakteriyi öldüren HOCl'ye dönüştürülür. Fazla peroksit katalaz veya glutatyon peroksidaz ile nötralize edilir. NADPH oksidaz hormonal olarak düzenlenen ve

alt birimlerinde sitokrom ile flavin koenzim gruplarını taşıyan bir enzim kompleksidir (133,134).

MPO ,H₂O₂ (Hidrojen peroksit) ile birlikte tiyosiyonatiyonların veya halojen (halit) iyonlardan (iyodit, bromit, klorit) birinin de beraber bulunduğu bir ortamda antibakteriyel etki (oksijene bağlı) göstermektedir. Halojenler etki sıralamasında, iyodit,bromit ve klorit olarak yer alırlar. Yani kısacası, en etkili kombinasyon MPO+ H₂O₂+1 üçlüsüdür. H₂O ve diğer halojenlerin konsantrasyonlarındaki artış antibakteriyel etkiyi artırmaktadır. MPO'nun Escherihiacoli, Lactobacillus acidophilus, Staphylococcus aureus ve Actinobacillus actinomycescomitans üzerine kesin baktericid (öldürücü) etkisi vardır (131,135,136).

H₂O₂'nin antibakteriyel mekanizmadaki rolü mikrobiyal metabolizma üzerine olan etkisidir. H₂O₂'in ayrıca tek başına da antibakteriyel etkisi vardır. Ortamdaki H₂O₂ ise, fagositoz yapan hücrelerden üretilip salınmaktadır (135,136).H₂O₂ 'in konsantrasyonu antibakteriyel mekanizmada çok olan önemli bir yer tutar. Optimal konsantrasyon 0,00005 M dir. Bu konsantrasyondaki azalma antibakteriyel etkiyi azaltmaktadır. MPO I,II ve III birbirlerinden bağımsız olarak antibakteriyel mekanizmada rol oynayabilirler. En güçlü etki MPO I ile oluşmaktadır. Bu etkinin farklılığı MPO formlarının hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır (135, 136).

2.8. IL-6

Multifonksiyonel bir sitokin olan ve 184 aminoasitten oluşan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000- 30000 kDa arasında değişmektedir (137,138). IL-6 geni 7. Kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (140).

IL-6 immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (137).

2.8.1. IL-6'NİN BİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.8.1.1. İMMUN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücre sel konak savunmasında önemli bir mediatördür (139,140).

2.8.1.2. HEMATOPOEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir (139). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler (141). Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır, Makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir (140).

2.8.1.3. AKUT FAZ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (139,140) IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (141)IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin

yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller (140) Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (140)

2.8.1.4. İNFLAMATUAR OLAYLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünleri ne karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNFalfa seviyeleri yüksek bulunmuştur (139,140). Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir (140,141). HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını arttırır(59). IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır (141).

2.8.1.5. SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını arttırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır (140).

2.8.1.6. DİĞER HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir (141). IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogenezinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. Romatoid artritli hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri

tarafından IL-6 üretilmektedir. İdrar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ilerleme süreci arasında bir ilişki vardır (139,140).

3. MATERYAL METOD (GEREÇ VE YÖNTEMLER)

3.1. ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

Çalışmaya Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Gebe Polikliniği ve Doğumhane 'ye Mart 2011 - Ağustos 2012 tarihleri arasında su gelişmişliği ile başvuran 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18-40 yaş arası, gebeliğin 24-34 hafta arasında servikal açıklık göz önüne alınmadan amnion mayi gelişimi nedeniyle Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanısıyla yatırılmak olarak belirlendi. Saptanmış fetal anomali, servikal yetmezlik tanısı , saptanmış uterin anomali , çoğul gebelik, sistemik hastalık varlığı ve çalışmada yer almak istemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar plasenta patolojik inceleme sonrasında koryoamnionit saptananlar ve saptanmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Seksen hastanın ondördü, plasentalarının patolojik incelemesi yapılamaması sebebiyle çalışma dışında bırakılmıştır.

Grup 1 : 24-34 Gebelik haftalarında Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanısıyla yatırılıp gebeliği sonlandırılan ve plasenta patolojik incelemesinde koryoamnionit bulguları saptanan hastalar.

Grup 2: 24-34 Gebelik haftalarında Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanısıyla yatırılıp gebeliği sonlandırılan ve plasenta patolojik incelemesinde koryoamnionit bulguları saptanmayan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde, klinik olarak koryoamnionit bulguları veya herhangi bir enfeksiyonun klinik işareti ve diğer maternal, fetal komplikasyonlar saptanmadı.

Grup 1 ve 2'de membran ruptürü tanısı steril spekulum muayenesinde servikal kanaldan aktif amnion mayi gelişiminin izlenmesi ile konuldu. Ayrıca

Öyküdeki, vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, yapılan spekulum muayenesinde vaginal ıslaklık ve ultrasonografik değerlendirmede amnion mayide azalma ile de preterm prematüre membran rüptürü tanısı konuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, membran rüptürü olduktan sonraki ilk 6 saat içerisinde analiz edilecek parametreler için venöz kan alındı ve sonrasında hastaların hepsine rutin tedavi protokolü doğrultusunda doğuma kadar antibiyoterapi (ampisilin 6 saat aralar ile 1 gr IV) verildi ve akciğer maturasyonu için tek kür steroid tedavisi (betametazon 12mg 12 saat ara ile 2 kez) yapıldı. Hastalarda idrar ve vaginal kültür için örnekler alındı.

Kliniğimizde bu hastalar için uygulanan tedavi modaliteleri ve süreleri dışına çıkılmadan uygun maternal ve fetal iyilik testleri ile takip uygulandı. Tüm hastaların doğumu gerçekleşikten sonra, plasentaları Ege Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında mikroskopik olarak incelendi. Plasenta patoloji kayıtlarında histolojik koryoamnionit (koryoamnionit, funisit, koryonit) bulguları olan hastalar tespit edildi.

3.2. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ:

Preterm prematüre membran rüptürü tanılı hastalardan rutin testler için antikoagülan bulundurmayan kırmızı kapaklı tüpe venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca fetal kordon kanındaki IL-6 değerinin belirlenebilmesi için doğum sonrasında fetal kordondan kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin, uygun santrifüjleme yöntemiyle serumları ependorf tüplerine ayrılarak çalışma zamanına kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Ayrılan serum örneklerinde Myeloperoksidaz, hsCRP , ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. ProCT seviyeleri belirlenebilmesi için RayBio- Human Procalcitonin ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit kullanıldı.

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME:

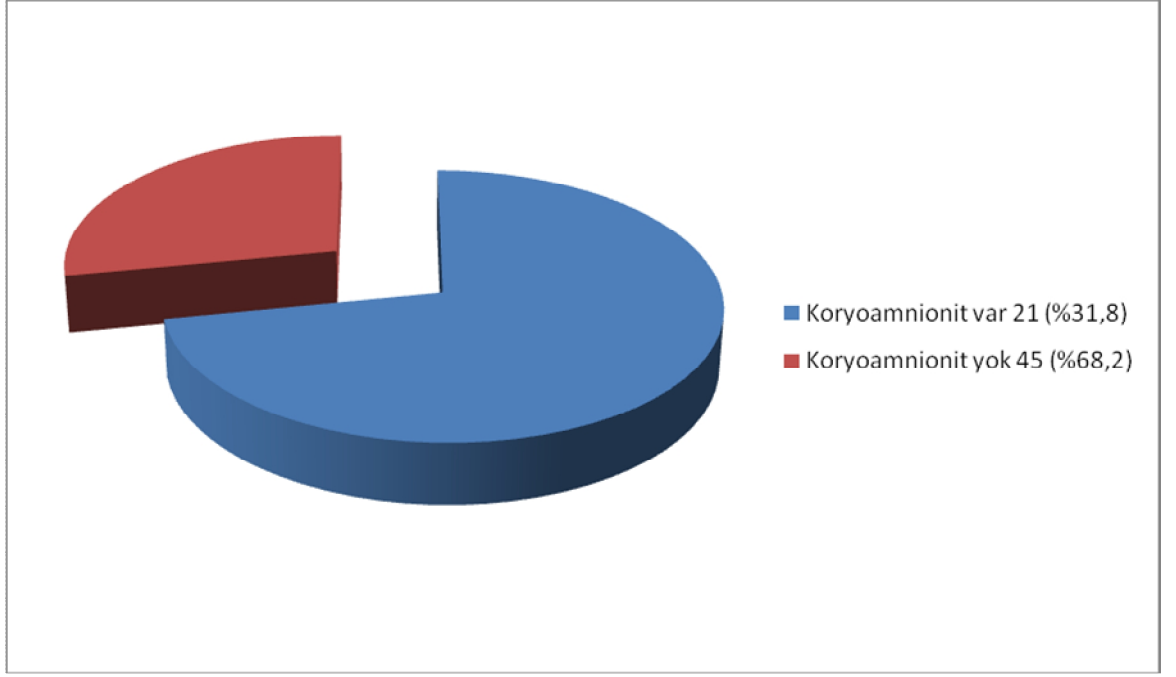
İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15,0)programı kullanılarak yapıldı.Çalışmada ,Fisher's Exact Test , T-test, ,Chi-squared test , nonparametrik koşullarda Mann-Whitney testi yapıldı. Prokalsitonin, CRP , MPO ve BK düzeylerinin Histolojik Koryoamnioniti tahmin etmedeki duyarlılık ve seçicilik hesaplamaları ve Kordon IL-6 değerinin koryoamnionitle ilişkisini belirlemek için ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) oluşturuldu. Tüm testler için $P < 0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam seksen hastanın öndört tanesi plasenta patoloji incelemelerinin yapılamaması üzerine çalışma dışına alınmıştır. Altmışaltı hastanın ortalama yaşı 29,12; ortalama gestasyonel hafta 30,65; ortalama doğum kiloları 1726,21 gr idi. Klinik olarak koryoamnionit bulguları saptanmayan hastaların ortalama ateşi 36,75 ; ortalama nabız değerleri 92,20 olarak hesaplandı.

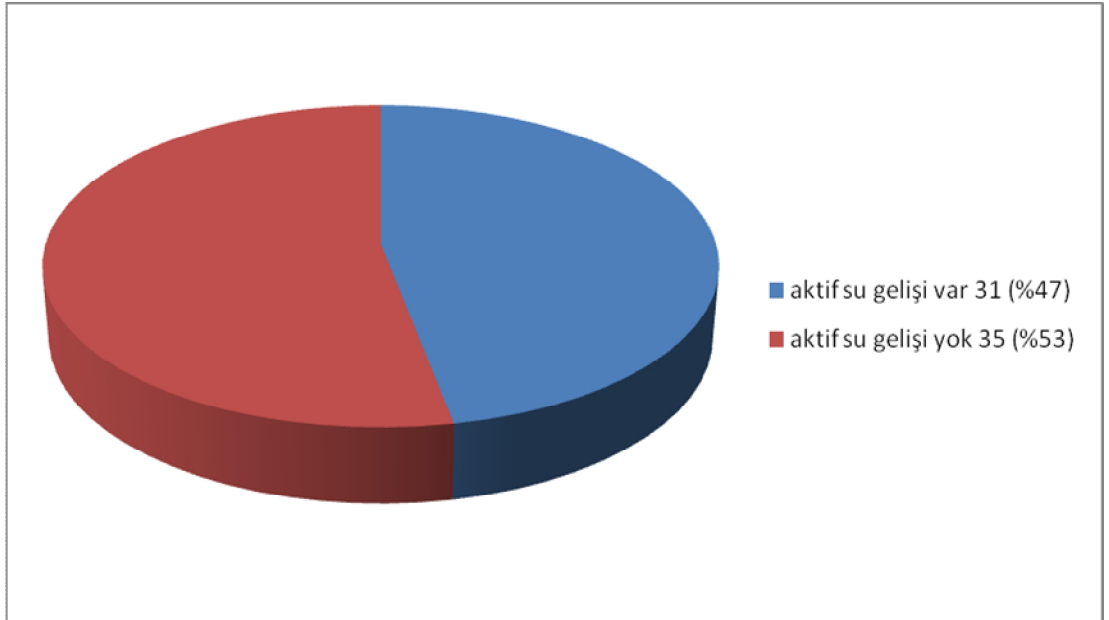
	N		Mean	Median	Std.Deviation	Range	Minimum	Maximum
	valid	missing						
YAŞ	66	0	29,12	29,50	5,693	23	19	42
Tanı(GEBELİKHAFTASI)	66	0	30,65	31,00	2,815	10	24	34
MATERNAL ATEŞ	66	0	36,75	36,80	,397	2	36	38
NABİZ	66	0	92,20	90,00	12,163	58	70	128
DOĞUM KİLOSU	66	0	1726,21	1765,00	592,161	2060	700	2760
MATERNAL LÖKOSİT	66	0	12,6486	11,8600	3,70628	16,76	6,71	23,47
SERUM hsCRP mg/L	66	0	8,8223	9,7250	3,91420	15,14	,66	15,80
MPO	66	0	3,7244	3,6650	1,00358	3,80	2,02	5,82
BEBEK KORDON IL-6	66	0	22,9459	8,0200	44,14381	224,99	4,11	229,10
MATERNAL SERUM IL6	66	0	11,9550	9,3600	11,92399	88,40	5,49	93,89
PROKALSİTONİN	66	0	,6124	,2400	1,30087	7,70	,02	7,72

Tablo1:Çalışmaya katılan hastaların istatistiksel özellikleri



Tablo 2: Grup 1 : Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 21'inde plasenta histopatolojik incelemesinde koryoamnionit saptandı (%31,8)

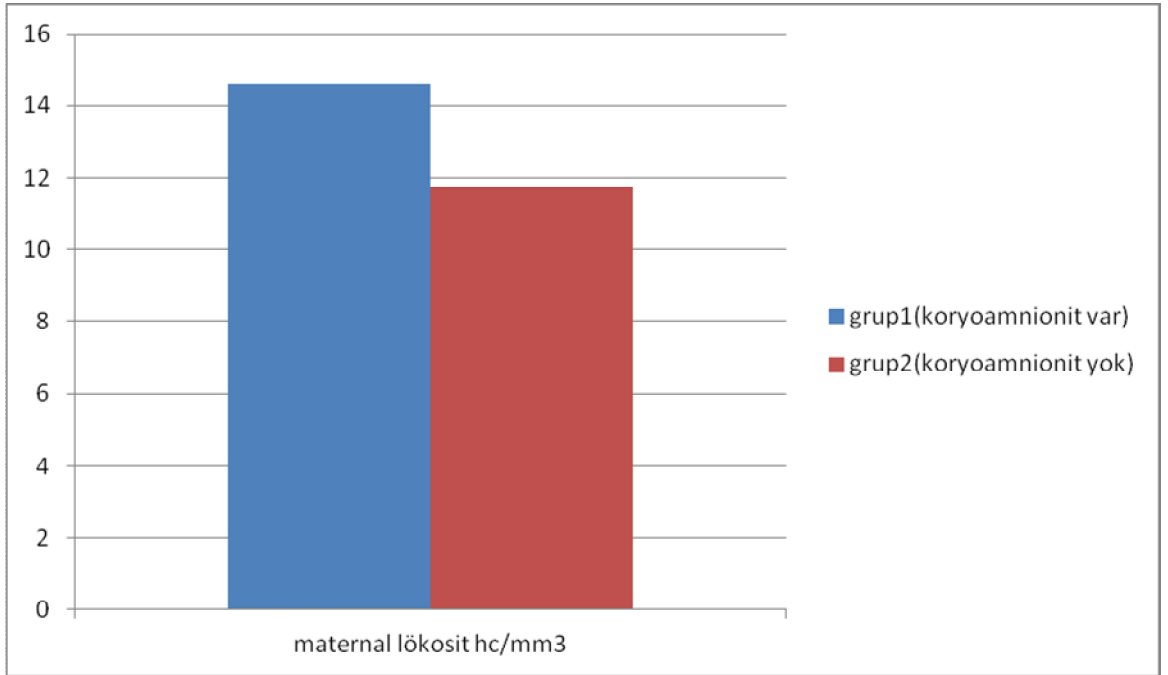
Grup 2: : Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 45'inde plasenta histopatolojik incelemesinde koryoamnionit bulgusu saptanmadı. (%68,2)



Tablo3: Preterm Prematür Membran Ruptürü tanısı ile kliniğimize yatırılan ve çalışmaya dahil edilen hastaların yapılan spekulum muayenelerinde

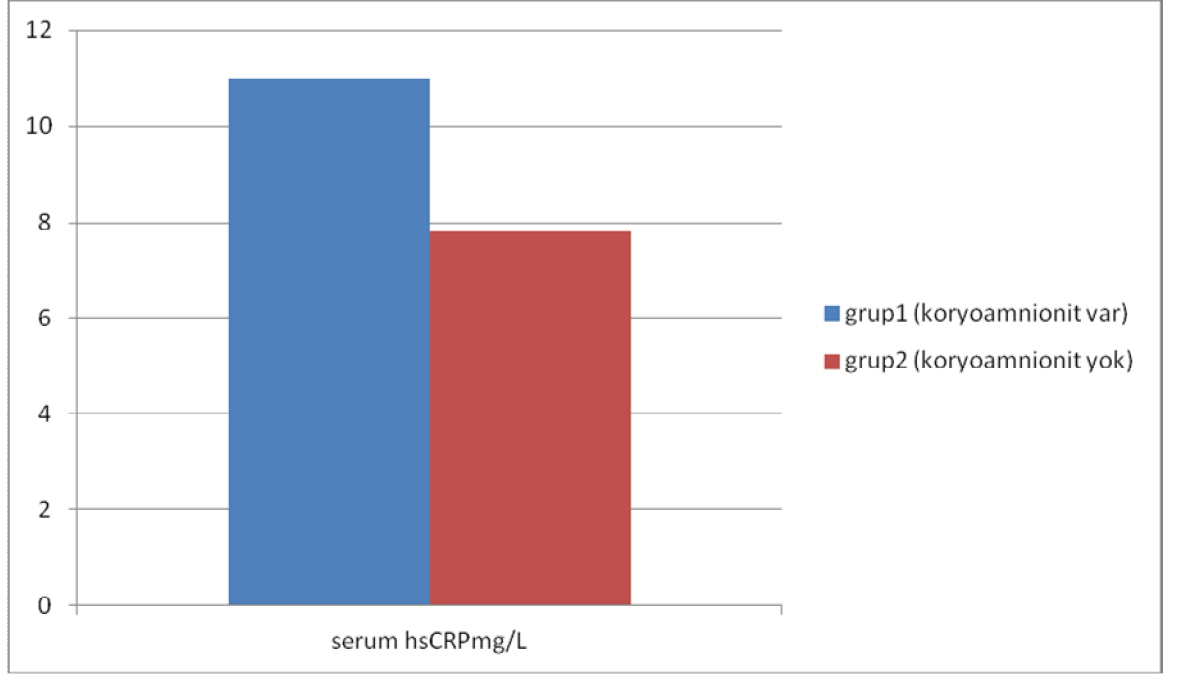
66 hastanın 35' inde (%53) aktif amnion mayi gelişi izlendi. 31 (Otuzbir) hastada ise aktif amnion mayi gelişi izlenmezken, vaginal ıslaklık ve su gelişi anamnezi vardı .

Plasenta patoloji sonucu subklinik koryoamnionit tanısı alan hastaların incelenen maternal prokalsitonin , crp , lökosit , human myeloperoksidaz ve fetal kordon kanındaki IL-6 değerleri karşılaştırıldı. P değeri <0,05 olarak alınıp yapılan istatistiksel değerlendirmede koryoamninit ile maternal lökosit, serum CRP ve kordon kanı IL-6 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, serum MPO ve prokalsitonin değerleri ile koryoamnionit arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



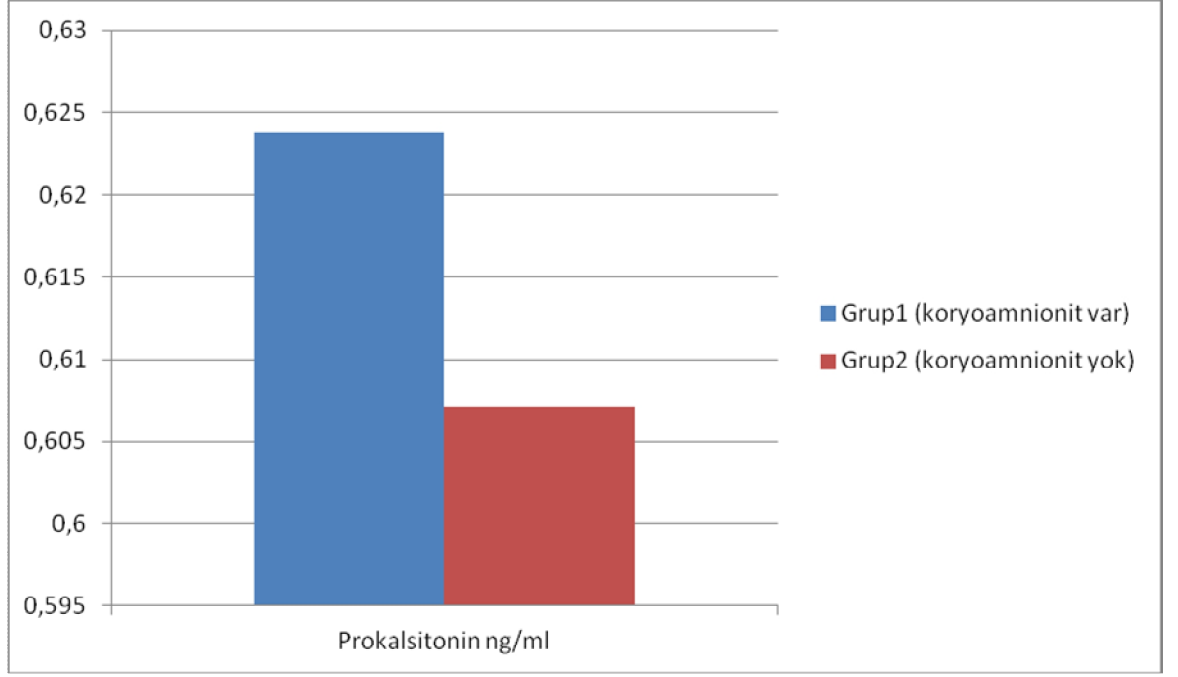
Tablo 4: Çalışma gruplarında ortalama BK değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan 2 grubun ortalama Beyaz Küre değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama BK değeri (14,6090 ± 4,35581/mm³), Grup 2'nin ortalama BK değerinden (11,7338 ± 2,9963) anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (**P=0,005**)



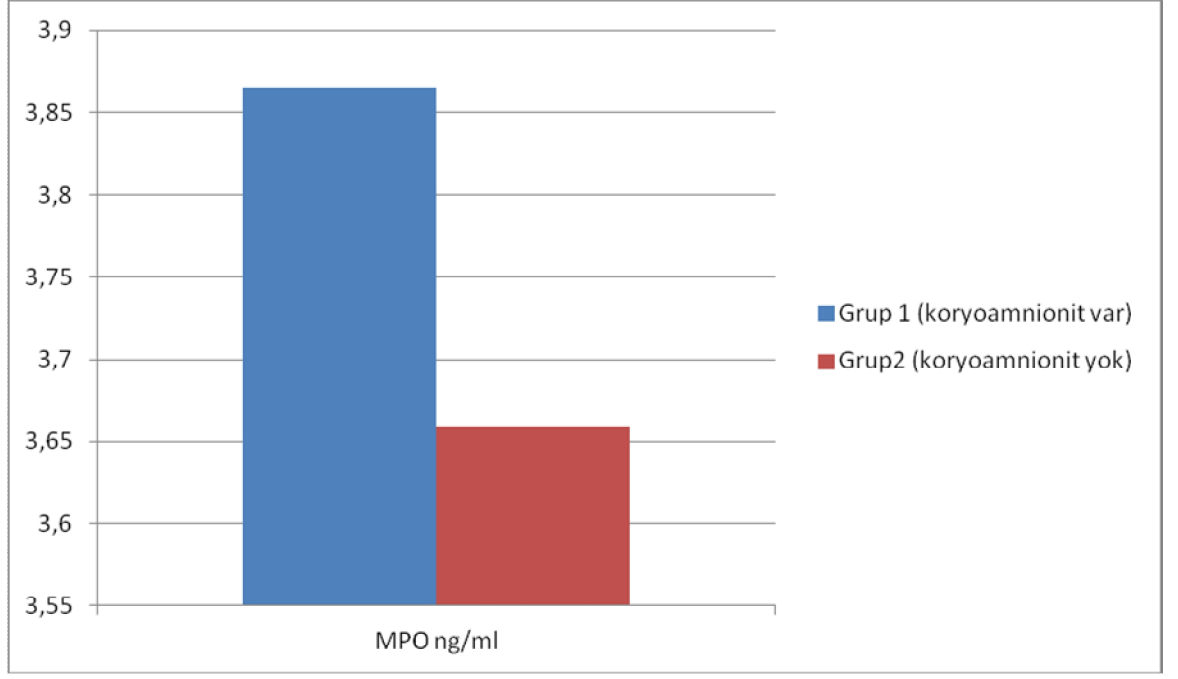
Tablo 5: Çalışma gruplarında ortalama CRP değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan 2 grubun ortalama CRP değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama serum hsCRP değeri (10,9848mg/L), Grup 2'ün ortalama serum hsCRP değerinden (7,8131±4,0631) anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (**P=0,03**)



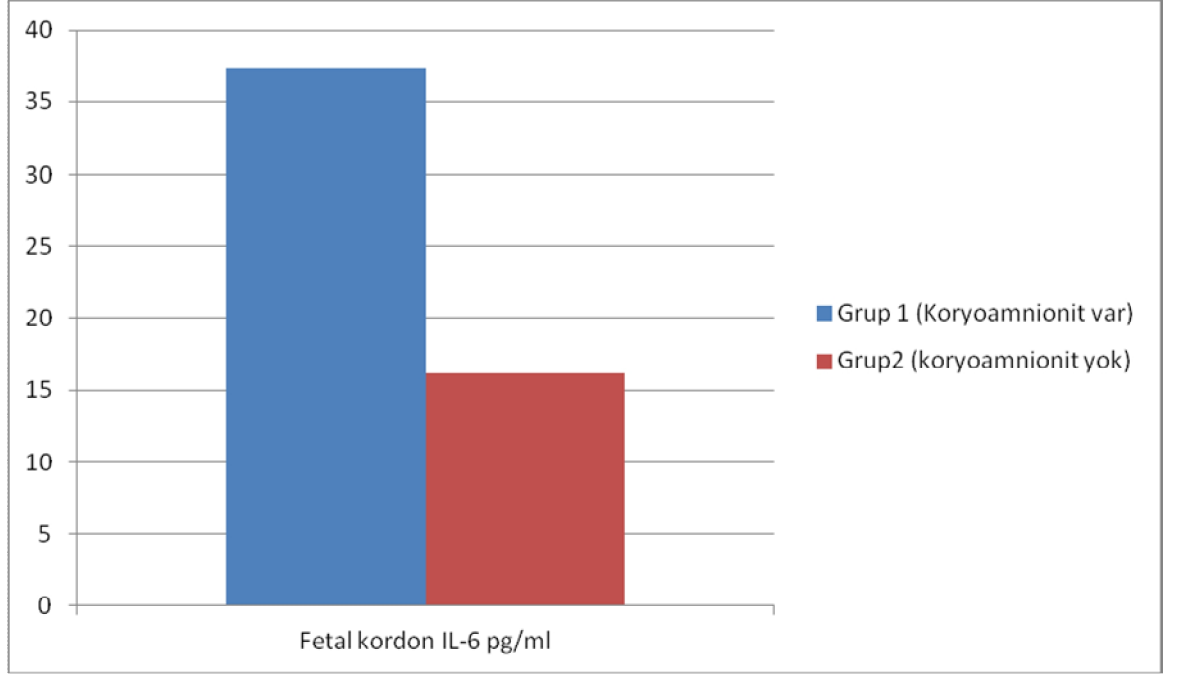
Tablo 6: Çalışma gruplarında ortalama prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan iki grubun ortalama prokalsitonin değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama serum prokalsitonin değeri (0,6238ng/ml±1,34680), Grup 2'nin ortalama serum değerinden prokalsitonin (0,6071±1,294) düzeyden yüksek saptandı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,973)



Tablo 7: Çalışma gruplarında ortalama MPO ng/ml değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan iki grubun ortalama MPO değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama serum MPO değeri ($3,8652\text{ng/ml} \pm 0,98809$), Grup 2'nin ortalama serum MPO değerinden ($3,6587\text{ng/ml} \pm 1,01498$) yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (**P=0,500**)



Tablo 8: Çalışma gruplarında ortalama fetal kordon kanı IL-6 pg/ml değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada bulunan 2 grubun ortalama fetal kordon kanı IL-6 pg/ml değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama fetal kordon kanı IL-6 değeri (37,3857pg/ml), Grup 2'nin ortalama fetal kordon kanı IL-6 değerinden (16,2073pg/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (**P=0,20**)

Çalışmamızda CRP'nin sınır değeri 10 mg/L maternal lökosit 12,500 /mm³ , prokalsitonin 0,5ng/ml olarak alındı (142). Fisher's Exact Test ve Chi-Square Test kullanılarak koryoamnionit ile olan ilişkileri değerlendirildi.

Crosstab

			Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)		Total
			0	1	
prokalsitonin_0.5	,00	Count	34	15	49
		% within prokalsitonin_0.5	69,4%	30,6%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	75,6%	71,4%	74,2%
	1,00	Count	11	6	17
		% within prokalsitonin_0.5	64,7%	35,3%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	24,4%	28,6%	25,8%
Total		Count	45	21	66
		% within prokalsitonin_0.5	68,2%	31,8%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

Tablo 9 : Plasenta patolojik incelemesinde koryoamnionit saptanan 21 hastanın 6 sında (% 28,6) prokalsitonin değeri eşik değer olarak kabul edilen 0,5ng/ml den yüksek saptandı. Koryoamnionit saptanmayan 45 hastanın sadece 11 de (%24,4) PCT değeri 0,5 ng/ml den yüksek idi. Koryoamnionit saptanan hastalardaki prokalsitoninin 0,5 ng/ml eşik değeri aşması ile koryoamnionit saptanmayanların prokalsitonin değerinin eşik değeri aşması arasında anlamlı fark saptanmadı. (**P=0,767**)

Crosstab

			Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)		Total
			0	1	
serumCRP_10	,00	Count	27	7	34
		% within serumCRP_10	79,4%	20,6%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	60,0%	33,3%	51,5%
	1,00	Count	18	14	32
		% within serumCRP_10	56,2%	43,8%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	40,0%	66,7%	48,5%
Total		Count	45	21	66
		% within serumCRP_10	68,2%	31,8%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	100,0%	100,0%	100,0%

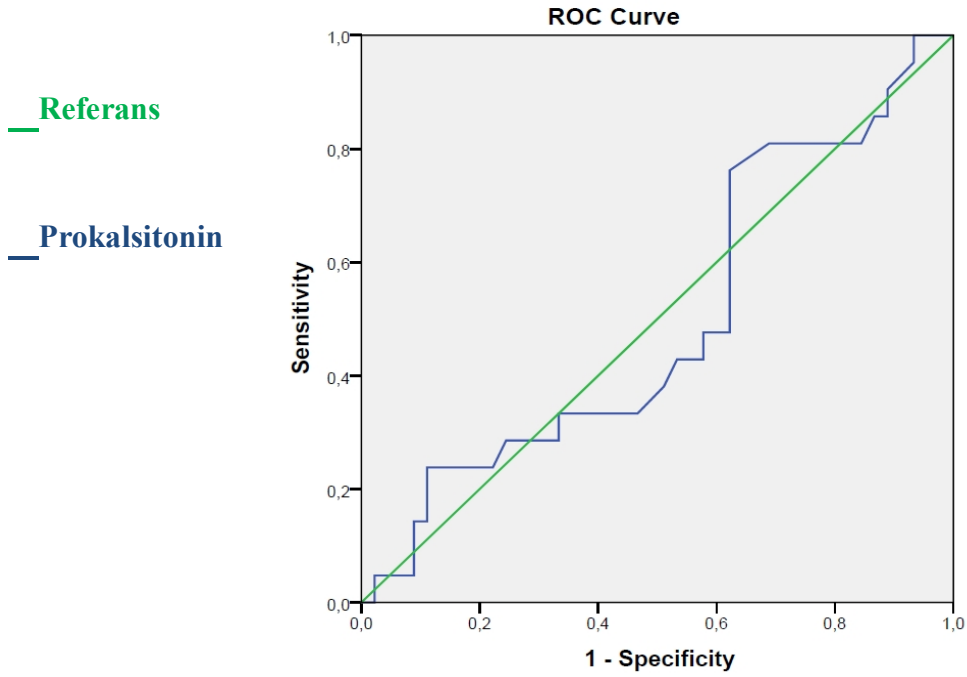
Tablo 10 : Plasenta patolojik incelemesinde koryoamnionit saptanan 21 hastanın 14' ünde(%66,7) serum CRP değeri eşik değer olarak kabul edilen 10mg/Lnin üzerindeydi. Koryoamnionit saptanmayan 45 hastanın sadece 18' inde (%24,4) CRP 10mg/L den yüksek saptandı. Bu oranlar koryoamnionit tablosunun CRP eşik değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı şeklinde yorumlandı. (**P=0,064**)

Crosstab

			Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)		Total
			0	1	
maternallökosit_12.5	,00	Count	30	7	37
		% within maternallökosit_12.5	81,1%	18,9%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	66,7%	33,3%	56,1%
maternallökosit_12.5	1,00	Count	15	14	29
		% within maternallökosit_12.5	51,7%	48,3%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	33,3%	66,7%	43,9%
Total		Count	45	21	66
		% within maternallökosit_12.5	68,2%	31,8%	100,0%
		% within Plasenta patoloji sonucu (koryoamnionit var 1, yok 0)	100,0%	100,0%	100,0%

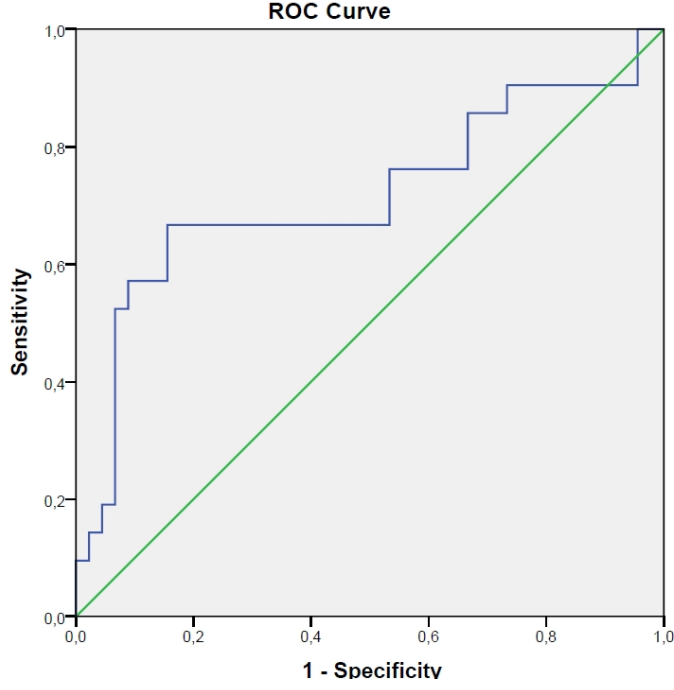
Tablo 11 : Plasenta patolojik incelemesinde koryoamnionit saptanan 21 hastanın 14'ünde (%66,7) serum lökosit değeri eşik değer olarak kabul edilen 12,500/mm³ üzerindeydi. Koryoamnionit saptanmayan 45 hastanın sadece 15'inde (%51,7) maternal lökosit değeri 12,500/mm³ den yüksek saptandı. Bu oranlar koryoamnionit tablosunun lökosit eşik değeri üzerinde anlamlı fark oluşturduğu şeklinde yorumlandı.(**P=0,016**)

Çalışmamızda son olarak Prokalsitonin, CRP , MPO ve BK düzeylerinin histolojik Koryoamnioniti tahmin etmedeki duyarlılık ve seçicilik hesaplamaları ve kordon IL-6 değerinin koryoamnionitle ilişkisini belirlemek için ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) oluşturuldu.



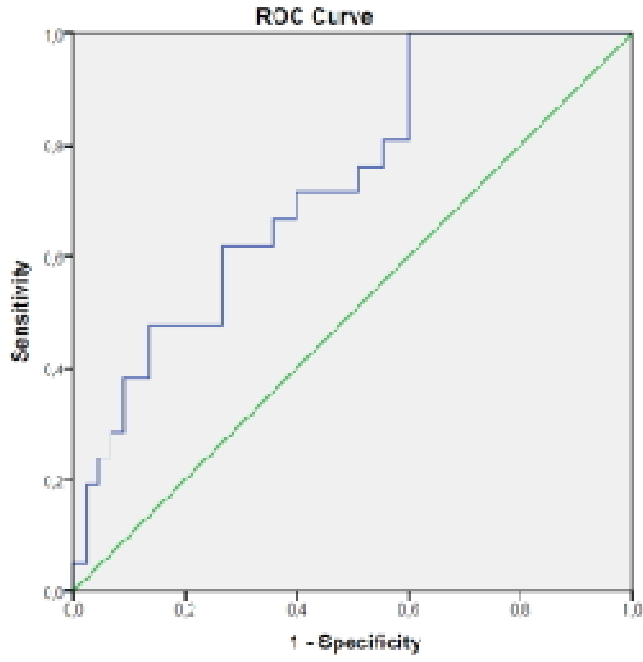
Şekil 10: Histolojik koryoamnionit öngörüsünde ProCT değeri için ROC eğrisi.

Prokalsitoninin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,497 ve p değeri 0,973 olarak belirlendi. Prokalsitonin koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



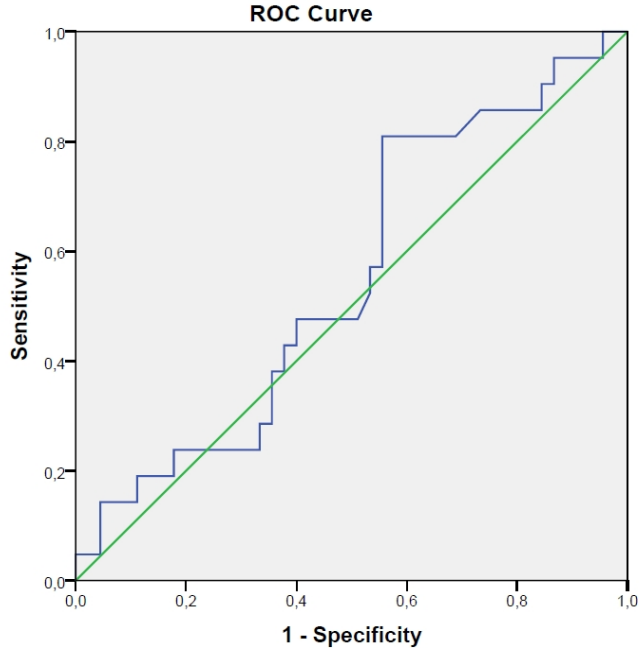
Şekil 11 : Histolojik koryoamnionit öngörüsünde serum lökosit değeri için ROC eğrisi.

Maternal lökosit değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,715 ve p değeri 0,05 olarak belirlendi. Maternal lökosit değeri, koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BK için 12500 hc/mm³ sınır değeri olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık %66,7, seçicilik % 64,4 olarak hesaplandı.



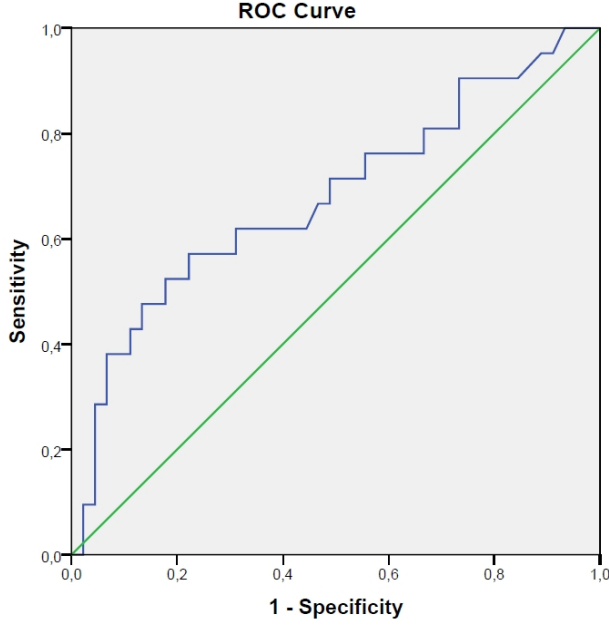
Şekil 12: Histolojik koryoamnionit öngörüsünde serum CRP değeri için ROC eğrisi.

Maternal serum CRP değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,731 ve p değeri 0,03 olarak belirlendi. Maternal serum CRP değeri, koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HsCRPmg/L için 10mg/L sınır değeri olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık %66,7, seçicilik % 60 olarak hesaplandı.



Şekil 13: Histolojik koryoamnionit öngörüsünde serum MPO değeri için ROC eğrisi.

MPO değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,552 ve p değeri 0,50 olarak belirlendi. Myeloperoksidaz koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



Şekil 14 : Kordon IL-6 değerinin koryoamnionitle ilişkisinin ROC eğrisi ile değerlendirmesi

Fetal kordon kanı IL-6 değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,679 ve p değeri 0,020 olarak belirlendi. Fetal kordon kanı değeri, koryoamnioniti ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

Preterm erken membran rüptürü (PEMR) perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi ve obstetrisyenler için büyük bir problemdir. Tüm preterm doğumların %20-30'u erken membran rüptürü ile ilişkilendirilmiştir. Preterm prematür membran rüptürüne sebep olarak tek bir etiyoloji gösterilememekle beraber birçok risk faktörü ppprom 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 (5). Serklaj uygulaması ve amniosentez sonrasında da erken membran rüptürü tablosu gelişebilir. İntrauterin enfeksiyon, sonrasında meydana gelen enflamasyon ve sitokin bağımlı proteaz üretimi membranları zayıflatabilir (143).

Erken Membran Rüptüründe prognozu önemli ölçüde ilk başvuru sırasındaki ve doğumdaki gebelik haftası belirler. Doğum öncesi intrauterin enfeksiyon, dekolman plasenta ve umbilikal kord basısı gibi komplikasyonlar artmaktayken , doğum sonrası nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis gibi erken doğumlarda sıklıkla beklenen komplikasyonlar artmaktadır. PEMR' de görülen en önemli yenidoğan problemi ise respiratuar distres sendromu'dur (RDS). Yenidoğanda görülebilecek bu komplikasyonların sıklığı terme yakın doğumlarda giderek azalmaktadır Hastalar özellikle enfeksiyon varlığı ve gebelik haftası açısından dikkatlice değerlendirildikten sonra uygun tedavi planlanmalıdır.

PEMR tanı, tedavi ve yönetimi çok sık tartışılmasına rağmen hala belirlenmiş bir konsensus 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 istirahati ile izlemdir. Fetal akciğer maturitesi gerçekleşinceye kadar, asendan enfeksiyon işaretleri değerlendirilerek beklenilebilir (144).

Preterm Premature Membran Rüptüründe 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 enflamasyon mediatörü değerlendirilerek amnionit 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 amnion mai volümü nedeniyle teknik zorluktur (145). Bu yüzden subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısı için kolay ve sık uygulanabilecek metodlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Obstetri’de preterm prematür membran rüptürü ile hospitalize edilen hastalarda beyaz küre sayımı, CRP gibi enfeksiyon belirteçleri ile takipleri yapılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda preterm prematür membran rüptürü tanısı ile yatırılan hastalarda maternal serum prokalsitonin, human myeloperoksidaz seviyelerinin ve CRP değerlerinin subklinik koryoamnioniti değerlendirmede önemini araştırdık. Fetal kordon kanı IL-6 değerinin de koryoamnionit ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Literaturde enfeksiyon parametrelerinin preterm prematüre membran rüptürü tanılı hastalarda değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Kopyra ve arkadaşlarının 2010 yılında 46 (kırkaltı) preterm prematur membran rüptürü tanısı almış hastada PCT , IL-6 ve CRP değerlerinin intraamniotik enfeksiyondaki kullanımı araştırılmıştır. PCT , CRP ve IL-6 nın intraamniotik enfeksiyonu öngörmede yüksek tanı değeri olduğunu saptamışlardır (146).

2004 yılında Wiwanitkit tarafından yayınlanan derlemede koryoamnionitte CRP değerleri yorumlanmıştır. 466 olguyu kapsayan 6 çalışma incelenmiştir. Koryoamnionit tanısı plasentanın histolojik incelemesi ile konfirme edilmiştir. Bu metaanalizde koryoamnionit (n=466) prevalansı % 41(n=191) olarak bulunmuş. CRP nin koryoamnionitteki tanısında duyarlılığı % 72.8, seçiciliği % 76.4 olarak saptanmıştır. Yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları %23,6 ve %27,2 olarak belirlenmiştir. CRP ölçümünün koryoamnioniti tespitinde iyi bir araç olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (147). Bizim yaptığımız çalışmada toplam 66 preterm erken membran rüptürü

olgusunun 21'inde plasenta histopatolojik incelemesinde koryoamnionit tespit edilmiş (%31,8) ve bu hastalardaki ortalama CRP düzeyi diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Maternal serum CRP değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde ise eğri altındaki alan 0,731 ve p değeri 0,03 olarak belirlendi. Maternal serum CRP değeri, koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HsCRPmg/L için 10mg/L sınır değeri olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık %66,7, seçicilik %60 olarak hesaplandı.

Torbe ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu çalışmada pPROM, PROM tanılı gebelerin plazma prokalsitonin konsantrasyonları sağlıklı term gebelerle karşılaştırılmıştır. Her iki grubunda prokalsitonin değerleri , sağlıklı aynı gestasyonel haftadaki gebelerin prokalsitonin değerlerinden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. PPRM tanılı olguların prokalsitonin konsantrasyonları histolojik koryoamnionit olanlar ve olmayanlar , kongenital enfeksiyon saptananlar ve saptanmayanlar arasında enfeksiyonun laboratuvar göstergesi olması açısından kıyaslanmıştır. Prokalsitonin için her ne kadar değeri yükselse de koryoamnionit ve kongenital enfeksiyonu öngörmeye tahmini değeri düşük olarak yorumlanmıştır. Prokalsitoninin gebelik patofizyolojisindeki rolünü belirlemek için ileri araştırmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bizde çalışmamızda histopatolojik koryoamnionit saptanan ve saptanmayan pPROM tanılı olguların ortalama prokalsitonin değerleri karşılaştırdık. Koryoamnionit saptanan olguların ortalama serum prokalsitonin değeri (0,6238ng/ml±1,34680), koryoamnionit saptanmayan ortalama serum prokalsitonin (0,6071±1,294) düzeyden yüksek bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Prokalsitoninin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,497 ve p değeri 0,973 olarak belirlendi. Prokalsitonin koryoamnioniti öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Amany M.E. Abd Elmegeed ve ark. 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada Prokalsitonin, hs-CRP, ve IL-6 değerlerinin pPROM tanılı gebelerde sublinik koryoamnioniti belirlemede rolü araştırılmıştır (148). Çalışmaya 20 pPROM ve aynı gestasyonel haftalardaki 20 sağlıklı gebe dahil edilmiştir.

Prokalsitonin seviyelerinin PPROM tanılı gebelerde sağlıklı gebelere göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Lökositoz, CRP ve prokalsitonin arasında da anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Myeloperoksidaz nötrofillerden salınan ve hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyon yoluyla inflamasyonun düzenlenmesinde katkıda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti kullanarak hipoklorit iyonu oluşturur. Bu toksik serbest radikal yine bakterilerin öldürülmesinde kullanılır .Uygun koşullar altında antibakteriyal sistemde bakterilere karşı savaşta önemli bir rol almaktadır. Literatürde myeloperoksidaz ve PPROM arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bizde MPO değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde eğri altındaki alan 0,552 ve p değeri 0,50 olarak belirlendi. Myeloperoksidaz koryoamnioniti öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyinin fetal kord kanında yüksekliği ise multiorgan tutulumu ile karakterize olan fetal inflamatuvar yanıt sendromu tanısında önemlidir. Cobo ve ark. 2013 yılında yaptığı prospektif kohort çalışmasında 24-36 gebelik haftalarındaki 176 PPROM tanılı gebe hasta dahil etmiş ve umbilikal kord IL-6 değerini erken başlangıçlı neonatal sepsiste öngörücü olarak nitelendirmiştir (149).

Andrys ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada histolojik koryoamnionit saptanan ve saptanmayan PPROM tanılı 83 olgunun umbilikal kord IL-6 değerleri incelenmiş ve koryoamnionit saptanan olguların umbilikal kord IL-6 değerleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda koryoamnionit saptanan grubun ortalama fetal kordon kanı IL-6 pg/ml değeri (37,3857pg/ml), koryoamnionit saptanmayan ortalama fetal kordon kanı IL-6 değeri (16,2073pg/ml) nden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. **(P=0,20)**

Fetal kordon kanı IL-6 değerinin koryoamnionit ile ilişkisini belirlemede kullanılan ROC eğrisinin değerlendirmesinde de eğri altındaki alan 0,679 ve p değeri 0,020 olarak belirlendi. Fetal kordon kanı değeri, koryoamnioniti ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

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. Bizde çalışmamızda preterm prematür membran rüptürü tanısı ile yatırılan hastalarda maternal serum prokalsitonin, human myeloperoksidaz seviyelerinin ,CRP ve lökositöz değerlerinin koryoamnioniti belirlemede önemini ve fetal kord kanındaki proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 düzeyinin koryoamnionit ile olan ilişkisini belirlemede uygunluğunu araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Plasenta patoloji sonucu subklinik koryoamnionit tanısı alan hastaların incelenen maternal prokalsitonin , crp , lökosit , human myeloperoksidaz ve fetal kordon kanındaki IL-6 değerleri karşılaştırıldı. P değeri <0,05 olarak alınıp yapılan istatistiksel değerlendirmede koryoamnionit ile maternal lökosit, serum CRP ve kordon kanı IL-6 değerleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, serum MPO ile koryoamnionit arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yaptığımız çalışmada , literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik gösterecek şekilde koryoamnionit saptanan hastalarda prokalsitonin değerleri yüksek saptanmasına karşılık ,bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Prokalsitoninin ve myeloperksidazın koryoamnionit patofizyolojisindeki rolünü belirlemek için daha geniş serilerde , ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Arias F, Tomich P. Etiology and outcome of low birth weight and preterm infants. *Obstet Gynecol* 1982;60:277-81
- 2- Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980;I:192-4
- 3- Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Dammann O, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr Res* 1999;46:566-75
- 4- Preterm Premature Rupture of Membranes: Diagnosis and Management tanya m. Medina, m.d., and d. Ashley Hill, m.d. Florida Hospital Family Practice Residency Program, Orlando, Florida
- 5- American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *ACOG practice bulletin no. 1. Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:75-84.
- 6- Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M, et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:552-8
- 7- Nedim Çiçek. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi Bölüm 61
- 8- Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* 1996; Third Edition: 743-820
- 9- Kişnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 1996; 1481-148928, 29
- 10- Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 1994; Seventh Edition:305-316
- 11- Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second - trimester rupture of membranes. *Obstet. And Gynecol.* 1998; 92: 895-901
- 12- De Cherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment.* Eighth Edition: 336-338, 1994
- 13- Arısan K *Doğum Bilgisi* 1989; cilt: 2: 905-914

- 14- Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring, system as a predictor of preterm birth in and indigent population, *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1990; 163. 873-9
- 15- Draper D, Mcgregor J, Hall J, Jones 1/V, Beutz M, Heine P, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correiate with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1506
- 16- French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J.. Gestational bleeding, *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1999; 173: 1506
- 17- Bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt1):715-24
- 18- Charles J. Locwood, MD, Rosemary Wein, RN, David Chien, MS, Alessandro Ghidini, MD, Manuel Alvarez, MD and Richard L. Berkowitz, MD, Fetal membrane rupture is presence of insülin-like growth factor binding protein-1 in vaginal secretions, *Am.J. Obstet. Gynecol.* 171: 146-150, 1994.
- 20- Gutteberg TJ, Askvik K, Jorgeson T. Serum lactoferrin and C-reactive protein in mother and newborn after preterm rupture of membranes. *Acta obstet. Gynecol. Scand* 65:203-205, 1986.
- 21- Gratacos E, Figureas F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Spontaneous recovery of baktarial vaginosis during pregnancy is not associatet with an improved perinatal outcome. *Acta obstet. Gynecol. Scand* 77:37-40, 1988.
- 22- Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor ant the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. And Gynecol.* 38/4: 675-687, 1995.
- 23- Cheristmas JT, Cox SM, Andrew W, Dax J, Leveno J Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial Therapy. *Obstet. Gynecol.* 80: 759-762, 1992.87
- 24- Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH Lams JD, Copper RL, Johnson F, Thom E, Mcnellis D, Miodovnik M, Menard MK, Caaritis SN, Thunau GR, Bottoms SF, Roberts J. The preterm prediction study: A clinical risk assessment system. *Am.J. Of Obstet. Gynecol* 174:1885-1895, 1996

- 25- Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Guidicelli Y, Pedru M, Houssin I, Femme S, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 176:196-199. 1997
- 26- Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 163:873-879, 1990
- 27- Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Morales V, Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Am.J.Obstet.Gynecol.Scand.* 77:32-36. 1998
- 28- Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR. Can an snapshot–sagittal view of cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am.J.Obstet.Gynecol.* 174:990-995. 1996
- 29- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178–193.
- 30- Alexander JM, Cox SM. Clinical course of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:369–374.
- 31- 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.
- 32- Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996;20:401–408.
- 33- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:411–428.
- 34- Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:11
- 35- Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. *Obstetrics; Normal and problem pregnancies.* 1996; Third Edition: 743-820
- 36- Kışnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 1996; 1481-1489

- 37- De Cherney AH, Pernoll ML: *Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment*. 1994; Eighth Edition: 336-338
- 38- Arisan K *Doğum Bilgisi* 1989; cilt: 2: 905-914
- 39- Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:173–181.
- 40- Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, Ecochard R, Claris O, Gaucherand P, Collet F, Chabert P, Mellier G; DOMINOS Group. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:164–170.
- 41- 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;192:1162–1166.
- 42- Gian Carlo Di Renzo, Lluís Cabero Roura, Fabio Facchinetti, European Association Of Perinatal Medicine-Study Group On ‘‘Preterm Birth’’: Aris Antsaklis⁴, Gregor Breborowicz, Eduard Gratacos, Peter Husslein, Ronnie Lamont, Anton Mikhaïlov, Nuno Montenegro, Nebojsa Radunovic, Mike Robson, Stephen c. Robson, Cihat Şen, Andrew Shennan, Florin Stamatian & Yves Ville. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth.
- 43- Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 1994; Seventh Edition:305-316.
- 44- 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
- 45- 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.
- 46- 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.

- 47- Rutanen EM, Kaˆrkkˆinen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen AL. Evaluation of a rapid strip test for insulin like growth factor-binding protein-1 in the diagnosis of ruptured of fetal membrane. Clin Chim Acta 1996;253:91–101.
- 48- 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.
- 49- Silva E, Martinez JC. Diagnosing ROM: a comparison of the gold standard, indigo carmine amnioinfusion, to the rapid immunoassay, the AmniSure ROM test. J Perinat Med 2009;37:956.
- 50- 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
- 51- Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. Obstet Gynecol. 1993;81:61–64.
- 52- M. Nedim Cicek, Cemalettin Akyurek, Cetin Celik, Ali Haberal; Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006
- 53- Ghidini A, Romero R. PROM at term: Induction versus expectant management. Contemp Obstet Gynecol 1993;38:79-85
- 54- 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
- 55- Cox SM, Seveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1999;86:875-9
- 56- 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.
- 57- Mercer BM. Preterm Premature Rupture of The Membranes. Obstet Gynecol 2003;101:178-93
- 58- Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK, et al. Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with pretem premature of membranes. Obstet Gynecol 1984;64:60-4

- 59- Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1067–1072
- 60- 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.
- 61- Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, et al. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol.* 2008;28:97–101
- 62- NIH Consensus Statement Online. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes-interim draft statement 1994 Feb–Mar;12(2):1–24
- 63- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2 CD000065.
- 64- 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
- 65- 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
- 66- 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.
- 67- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Erken Membran Ruptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*, 10. Baskı Güneş Tıp Kitabevleri 2010:186-97.
- 68- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;5:No. RR-10.
- 69- Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Erken Membran Ruptürü. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri 2008; 42:469-77.

- 70- Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
- 71- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:1051-6
- 72- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD001058
- 73- 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.
- 74- Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and premature birth. *Clin Infect Dis.* 1993;17 (Suppl 1):S100–6
- 75- Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1317
- 76- 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
- 77- Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
- 78- 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
- 79- Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227–35.
- 80- Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60(5 Pt 2):S19–25.
- 81- Alan T. N. Tita, and William W. Andrews, Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis *Clin Perinatol.*
- 82- 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.

- 83- 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.
- 84- Zou L, Zhang H, Zhu J, Zhu J. The value of the soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in maternal serum for determination of occult chorioamnionitis in premature rupture of membranes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2004;24(2):154–7.
- 85- Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol.* 2009;50(5):217–21.
- 86- Van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(2):124–9. Epub 2009 Oct 12
- 87- 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
- 88- Smulian J, Shen-Schwarz S, Vintzileos A, Lake M, ve ark., Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-5
- 89- Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol.* 2000;95:909.
- 90- Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol.* 1992;79:913
- 91- Castelli GP, Pognani C, Meisner M, ve ark.: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *CritCare* 2004;8:234-242
- 92- Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, ve ark., The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194 –202.
- 93- Wu Y. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25–29
- 94- Nelson K, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81– 86.

- 95- Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424.
- 96- 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
- 97- Hauth JC, Gilstrap LC, 3rd, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 1985;66:59
- 98- Gilstrap LC, 3rd, Cox SM. Acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:373.
- 99- Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 1988;72:823.
- 100- Sperling RS, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 1987;70:861.
- 101- Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:579.
- 102- Maberry MC, Gilstrap LC., 3rd Intrapartum antibiotic therapy for suspected intraamniotic infection: impact on the fetus and neonate. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:345.
- 103- Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD003254.
- 104- 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.
- 105- Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:957–961.
- 106- Meisner M. Procalcitonin: A new and innovative parameter in diagnosis of infection. *Brahms Diagnostica.* Berlin 1996;162-183
- 107- Ghillani PP, Matte P, Troalen F, et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res.* 1989;49(23):6845-51.).

- 108- Becker KL, Snider R, Nylen ES.:Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Crit Care Med 2008;36:941-952
- 109- Nylen E, Muller B, Becker KM, ve ark: The future diagnostic role of procalcitonin levels: The need for improved sensitivity. Clin Infect Dis 2003;36:823-824
- 110- Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES, ve ark: Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. Clin Infect Dis 2004; 39:1867-1868
- 111- Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, ve ark: Late pulmonary sequela following burns: Persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. Respir Med 1995;89:41-46
- 112- Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: Immunochemical characterization. J Investig Med 1997; 45:552-560.
- 113- Ammori BJ, Becker KL, Kite P, ve ark., Calcitonin precursors: Early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. Pancreas 2003;27:239-243
- 114- Özden Ertuğrul, M. Bülent Ertuğrul. Prokalsitonin ve infeksiyon: Klimik Dergisi • Cilt 18, Sayı:2 • 2005, s:59-62
- 115- Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, ve ark., Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med 1998;24:680-684
- 116- Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. Mol Immunol 2001; 38: 189-97.
- 117- Pepys MB. C-r eactive protein fifty years on. Lancet1981; 1: 653-7.
- 118- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, DingesDF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001; 47: 426-30.
- 119- A. Eftal YÜCE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı; Türkiye Tıp Dergisi 2004; 11(1): 42-52
- 120- Şişman A. Tuncay K. Akan P. Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler Türk Klinik Biyokimya Dergi 2007; 5(1): 33-41)

- 121- Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8
- 122- Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-7
- 123- 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.
- 124- Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002; 48: 575-7.
- 125- MacGregor AJ, Gallimore JR, Spector TD, et al. Genetic effects on baseline values of C-reactive protein and serum amyloid a protein: A comparison of monozygotic and dizygotic twins. *Clin Chem* 2004; 50: 130-4
- 126- Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı 2. Baskı. İÜ. Basımevi ve Film Merkezi. İstanbul: 1993; 20-131.*
- 127- Koller DY. Sampling methods. Urine/blood analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 31-33.).
- 128- Kröncke KD, Fehsel K, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection-how, why, when, and where? *Nitric Oxide* 1997; 1: 107-20.
- 129- Fenna. R.E.: Crystallization and Submit Structure of Canini' Myaloperosidase. *J. Mol. Biol.* 196,919-925,1987,
- 130- Klebanoff. S.J.: Myeloperoxidase-Halide-Hydrogen Peraxide Antibacterial System, *J. Bacteriol.*, 95: 2131-2138, 1968.
- 131- M Yasaklı K.T., Vilson, M.E, Genco. RJ: Klinig of Actinobacillus actinomycetemcomitans by the Human Neutrophil Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System. *Infect Immun.* 161-165.1986.
- 132- Över. C. Yamanlık. N. Yavuz Yılmaz E .Ersoy, F, Eratalay K.: Myeloperoxidase Activity in Peripheral Blood. Neutrophil, Crevicular Fluid and Whole Saliva of Patineis with Periodontal Disease, *J. Nihon Univ. Sech. Dent.* 35. No: 4,235-240,1993.
- 133- Champe PC, Harvey RA (eds). *Lippincott's Illustrated Reviews. Biochemistry (2nded).* JB Lippincott Comp. Philadelphia: 1994.

- 134- Taetle R, Rapaport SI. Inflammation and procytosis Ch 22. In: West JB (ed). *Physiological Basis of Medical Practice* (12th ed). Williams and Wilkins Inc. Baltimore: 1990; 362-8.
- 135- Johnson, N.W.:Crevicular Fluid-Based Diagnostic Test. *Cur. Oppion.Dent.* 1:52-65, 1991
- 136- Lehrer. R.: Neutrophils and Host Defence *Ann Intern Med.* 1988;109(2):127-142.
- 137- Durum SK, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.26
- 138- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In Sites DP, Terr AT. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. California: Appleton and Lange 1991; 78-101.
- 139- Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
- 140- Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
- 141- Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy*. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314
- 142- Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 16: 1515-1528
- 143- Draper D, McGregor J, Hall J ve ark.. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1506-1512.
- 144- Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Jahson B, ve ark., 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
- 145- Di Naro E, Ghezzi F, Raio L ve ark., C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:1072-1079

- 146- 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
- 147- [Viroj Wiwanitkit](#) Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005 September; 13(3): 179–181.
- 148- Amany M.E. Abd Elmegeed et al. Role of maternal serum prokalsitonin ,Interleukin-6 and hs-Creative Protein in Prediciton of Subclinical (intrauterin)infection in Preterm Premature Rupture of Membranes
- 149- Teresa Cobo, Marian Kacerovsky, Ctirad Andrys, Marcela Drahosova, Ivana Musilova, Helena Hornychova, Bo Jacobsson Umbilical Cord Blood IL-6 as Predictor of Early-Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *Plos One* July 2013 Volume 8 Issue 7
- 150- Andrys C, Drahosova M, Hornychova H, Tambor V, Musilova I, et al. (2010) Umbilical cord blood concentrations of IL-6, IL-8, and MMP-8 in pregnancy complicated by preterm premature rupture of the membranes and histological chorioamnionitis. *Neuro Endocrinol Lett* 31(6): 857–63
- 151- Erken membran rüptürü yönetimi/
[www.slideshare.net/jinekolojivegebelik/erken membran-rp-tr](http://www.slideshare.net/jinekolojivegebelik/erken-membran-rp-tr)
www.jinekolojivegebelik.com