



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA
SERVİKO-VAJİNAL SEKRESYON PROKALSİTONİN
DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Kadir KANGAL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU

DİYARBAKIR-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlanmamı sağlayan, eğitim ve öğrenimim için yaptıkları katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU, Prof. Dr. Talip GÜL, Doç. Dr. Ahmet YALINKAYA, Yrd. Doç. Dr. Nurten AKDENİZ, Yrd. Doç. Dr. Ahmet KALE, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. M. Sıddık EVSEN'e,

Birlikte çalıştığım şu anda uzman olan ve halen asistan olarak görev yapan doktor, hemşire, teknisyen, sekreter ve tüm yardımcı sağlık personeline,

Tezimin hazırlanmasında istatistik konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Yusuf ÇELİK hocama,

Bütün hayatım boyunca, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan tüm aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1.TEŞEKKÜR.....	1
2. İÇİNDEKİLER.....	2
3. KISALTMALAR.....	3
4. TABLOLAR.....	4
5. ŞEKİLLER.....	5
6. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
7. GENEL BİLGİLER.....	7
Terminoloji.....	7
Erken Mebran Ruptürü.....	8
Prokalsitonin.....	23
8. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
9. BULGULAR.....	29
10.TARTIŞMA.....	36
11.SONUÇ.....	39
12.ÖZET.....	40
13. SUMMARY.....	41
14.KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

EMR: Erken Membran Rüptürü

PEMR: Preterm Erken Membran Rüptürü

PPROM: Prematur Preterm Rupture of Membranes

PROM: Preterm Rupture of Membranes

AFP: Alfa-Fetoprotein

 -hCG: Beta-subunit of Human Chorionic Gonadotropin;

IGFBP-1: Ins lin like Growth Factor Binding Protein 1

NPD: Negatif Prediktif Değer

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NICHD-MFMU: National Institute for Child and Human Development- Maternal-Fetal
Medicine Unit

PG: Fosfatidilgliserol

PCT: Proklasitonin

CCP-I: Kalsitonin-karboksipeptit-I

AP: Amninopeptidaz

EP: Endopeptidaz

KAT: Katalcalcin

PAM: Peptidil glisine monooksizdaz

PC: Prohormon konvertaz

TNF: Tumor Nekroz Faktör

IL: Interlökin

TXB2: Tromboksan B 2

AFI: Amnion Fluid Index

CRP: C-reaktif Protein

WBC: White Blood Cell

NSV: Normal Spontan Vajinal Yol

C/S: Ceserean Section

TABLÖLAR

Tablo 1: Fetal membran rüptürü tanısında kullanılan non-invazif testlerin performans değerleri	<u>12</u>
Tablo 2: Olguların yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan durumunun hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı	<u>29</u>
Tablo 3: Olguların gestasyonel hafta, efasman ve servikal açıklığa göre dağılımı	<u>29</u>
Tablo 4: Olguların beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit, CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması	<u>30</u>
Tablo 5: İdrardaki lökosit durumuna göre olguların dağılımı	<u>30</u>
Tablo 6: Hasta grubundaki olguların klinik amnionit durumuna göre dağılımı	<u>31</u>
Tablo 7: Hasta grubundaki olguların yaş, gravida, parite ve abortus sayısına göre dağılımı	<u>31</u>
Tablo 8: Hasta grubundaki olguların gestasyonel hafta ve AFI'ye göre değerlendirilmesi	<u>32</u>
Tablo 9: Hasta grubundaki olguların doğum şekillerine göre dağılımı	
Tablo 10: Hasta grubundaki olguların yenidoğan ağırlığı ve 5.dk APGAR skoruna göre değerlendirilmesi	<u>33</u>
Tablo 11: Hasta grubundaki olguların hematokrit, hemoglobin, trombosit sayılarına göre değerlendirilmesi	<u>33</u>
Tablo 12: Hasta grubundaki olguların CRP ve PCT düzeylerine göre değerlendirilmesi	<u>34</u>
Tablo 13: Beyaz küre sayısı, prokalsitonin değeri ve C-Reaktif protein değeri arasındaki ilişki	<u>35</u>
Tablo 14: Hasta grubundaki olguların klinik amnionit ve idrarda lökosit bulunup bulunmayışlarına göre dağılımı	<u>35</u>

ŞEKİLLER

Şekil 1: PEMR ile başvuran hastaların yönetimi	<u>14</u>
Şekil 2: Potansiyel viabilite öncesi (<23 hafta) EMR olgularına yaklaşım	<u>16</u>
Şekil 3: Termden uzak preterm EMR (23 ila 31 ⁶ gestasyonel haftalar) olgularında yönetim	<u>18</u>
Şekil 4: Terme yakın preterm EMR de (32 ⁰ ile 36 ⁶ haftalar arası) yönetim	<u>22</u>
Şekil 5: Prokalsitonin molekülünün yapısı	<u>24</u>
Şekil 6: İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü	<u>25</u>

GİRİŞ VE AMAC

Erken membran rüptürü (EMR) tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmektedir (1,2). Günümüze kadar EMR obstetri uygulamalarındaki en önemli tedavi ikilemlerinden birisi olmuştur. EMR, neonatal yoğun bakım birimine kabul edilmeyi gerektiren prematüre doğum ve neonatal komplikasyonlara en sık neden olan tablodur. EMR ve prematür erken membran rüptürü (PEMR) olan hastaların yönetimi pahalıdır ve klinisyen için önemli bir perinatal ikilemdir. Bir yandan fetusun yaşatılabilirliğini arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer yandan EMR'nin getirdiği; preterm doğum, fetal distres, kord prolapsusu, ablasyo plasenta, fetal ve maternal enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonların gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır (3,4). PEMR, gebeliğin 37. haftasından önce olan EMR'yi kapsar. Oranı EMR'nin %20-40'ı kadardır ve çoğul gebeliklerde sıklığı ikiye katlanır. PEMR %20-50 oranında erken doğumla birliktedir. Yine maternal ve fetal enfeksiyon, fetusta pulmoner hipoplazi, kord prolapsusu, fetal deformite gelişimi ve postnatal endometritis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır. PEMR, %20-50 oranında erken doğumla ilişkili olduğu için prematüriteden kaynaklanan neonatal sonuçlardan da sorumludur (4).

Bu çalışmada yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaya başlanan prokalsitonin molekülünün, EMR'li olgularda servikovajinal sekresyon düzeyinin klinik önemini(amnionitis gelişme riskini) belirlemek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

TERMINOLOJİ

Amnioreksis: Doğum eylemi başlamadan önce veya doğum eyleminin başlamasından sonra fetal zarların yırtılarak amniotik sıvının gelmesidir.

Preterm eylem: Kiloya bakılmaksızın son adet tarihi kesin olarak bilinen bir gebenin son âdetinin ilk gününden itibaren 20-37. haftalar arasında doğum eylemine girmesi, servikal silinme ve açıklıkta eylem süresince değişiklik olması halidir.

Preterm doğum: Preterm eylemi takiben doğumun gerçekleşmesidir. Bebeğin doğum kilosu esas alındığında tanıda karışıklık olabilmekte ve 2500 gr. altındaki bebekler ele alındığında, gelişme geriliği olan bebekler de bu gruba girmektedir. 2500 gr'ın altında doğan bebeklerin 1/3'ünden fazlası gelişme geriliği olan bebeklerdir.

Erken membran rüptürü (EMR): Gestasyonel yaş gözetilmeksizin koryoamniotik zarların eylem başlamadan önce yırtılarak amnion sıvısının gelmesidir.

Preterm erken membran rüptürü (PEMR, PPRM): 37. gebelik haftasından önce doğum eylemi başlamadan, fetal zarların açılarak amniotik sıvının gelmesidir.

Term erken membran rüptürü (PROM): 37. gebelik haftasından sonra doğum eylemi başlamadan fetal zarların açılarak amniotik sıvının gelmesidir.

Uzamış erken membran rüptürü: Fetal zarların açılması üzerinden 24 saat veya daha uzun süre geçmesine rağmen doğum eyleminin başlamamasıdır.

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Fetal Membranlar ve Amnion Sıvısı:

Amniyon ve koriyon; amniyon sıvısında yüzen fetüsün çevresinde ince ve şeffaf bir kılıf oluşturur. Amniyon tek kat, düz amniyotik epitel hücreleri ve ince bir eksta embriyonal amniyotik mezoderm katmanından oluşur. Koriyon plağı, ekstra embriyonal 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 mezodermle 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.

Amniyon 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 amniyon tek katlı küboidal hücrelerden oluşur. Koriyon 4-6 hücre katından oluşur (5,6). Amniyon, 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 serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm dilate olan serviksteki zarların yırtılması için gerekenden daha azdır (5,6,7).

Term gebelikte fetal membranlar fetal yüzden başlayarak; amniyon (amniyon 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 (8).

Amniyon kavitesinin oluşumu gebeliğin 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 diffüzyonla bir miktar sıvı koriyonik plate yoluyla amniyon sıvısına katılır. Böylece amniyon sıvısı havuzuna her gün önemli miktar 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 (5,6,7).

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.

Erken Membran Rüptürü:

Preterm prematür membran rüptürü (PEMR) tüm gebeliklerin %3'ünde görülmekte ve tüm preterm doğumların üçte birinden sorumlu tutulmaktadır. PEMR Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl 120.000 kadını etkilemektedir. Enfeksiyon, umbilikal kord kompresyonu, ablasyo plesenta ve prematüriteye yol açmasından dolayı maternal, fetal, neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. PEMR'ın etyolojisi multifaktöriyeldir. Bu faktörlerden çoğu membranın gerginleşmesine, bozulmasına, lokal inflamasyona veya asendan enfeksiyon açısından duyarlanmaya yol açarak etki eder (9). Terme yakın apoptozis (programlanmış hücre ölümü) ile fizyolojik zayıflama; kontraksiyonlarla gelen makaslayıcı güçlerin amniyotik matriksi zayıflatması; genital kanalda asendan kolonizasyon veya enfeksiyonun sitokin kaskadını başlatması ve bunun membran apoptozisini arttırması; proteaz prodüksiyonu ve ekstraselüler matriksin çözülmesi; plesental ablasyon ve desidual trombin

ekspresyonu trombin- trombin reseptör interaksiyonunu, koryodesidual proteaz üretimini artırması ve membran gerginliğinin artması amniokoryonik sitokin ve proteaz salınımını artırması gibi mekanizmalar PEMR'a neden olan mekanizmalardır. PEMR için klinik risk faktörleri; düşük sosyoekonomik düzey, düşük vücut kitle endeksi, daha önceki preterm doğum, sigara, üriner enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, servikal konizasyon veya serklaj, uterin distansiyon, amniosentez yapılması, semptomatik kontraksiyon veya preterm eylem olmasıdır. Ancak çoğu vakada membran rüptürünün nedeni tam olarak tanımlanamamaktadır (10).

Membranların rüptüre olmasından doğuma kadar geçen süre intrauterin ve neonatal enfeksiyon ile oligohidroamniosun artmış riski ile ilişkilidir. Konservatif yönetime uygun olan PEMR'li kadınların yaklaşık yarısı membran rüptüründen 1 hafta sonrasına kadar gebe kalabilir (11). Bu latent periyod medyan ve ortalama süresi gestasyonel yaşın azalması ile artmaktadır. Viabilite sınırında olan veya bu sınıra yakın olan PEMR'li hastaların yaklaşık %25'i membran rüptüründen 1 ay sonrasına kadar gebe kalabilmektedirler. Kadınların az bir kısmı (%2,6 ile %13), özellikle amniosentez sonrası PEMR gelişenlerde, membranların kendiliğinden tamiri ve normal amniotik sıvı volümünün gelişmesi beklenebilir (12,13). Klinik koryoamnionit PEMR sonrası sık görülür ve latent kalmaya eğilimlidir. Koryoamnionit sıklığı membran rüptürü sırasındaki gestasyonel yaşın azalması ile artar. Membran rüptüründen terme kadar olan süre ile ilişkili olarak ablasyo plenta, amnionitis ve endometritis sırayla gebeliklerin %4-12, %13-60 ve %2-13'ünü komplike eder (14). Amnionit ve endometrit genelde doğuma yol açması ve parenteral antibiyoterapiye rağmen bazen maternal sepsis ve ölüm (%1) gibi nadir komplikasyonlara yol açabilir.

Neonatal komplikasyonlar, primer olarak membran rüptürünün ve doğumun gerçekleştiği gestasyonel haftaya bağlıdır. Respiratuvar distress sendromu (RDS), PEMR'den sonra en sık görülen komplikasyondur. Diğer ciddi morbiditeler; nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, sepsis, bronkopulmoner displazi ve prematürite retinopatisidir. Bunlar doğumun gerçekleştiği gestasyonel haftanın artması ile azalır ve fetal pulmoner matüritenin gerçekleştiği yaklaşık 32. haftadan sonra sık görülmez. EMR sonrası doğan infantlarda sepsis riski intakt membranla doğan prematürlere göre iki kat artmıştır (15). Viabilite sınırının altındaki doğumlarda, perinatal mortalite mutlaklıdır. Ancak doğumun ileri gebelik haftalarında, yaklaşık 32. haftaya yakın olması durumunda perinatal mortalite hızla düşer (16). Bu haftadan sonra gebelik süresinin uzamasının neonatal sağkalım üzerine az

miktarda katkısı vardır. Konservatif olarak takip edilen vakaların %1 ila %2'sinde umbilikal kord kompresyonu, intrauterin enfeksiyon veya plental abrutona bağlı olarak ölü doğum gerçekleşebilir. Persiste oligohidramnios, EMR'nin viabilite sınırının altında gerçekleşmesi, alveolar gelişimi engeller. Viabilite' den önce, 18 ila 20. gebelik haftalarından önce, EMR gelişmesi durumunda başarılı konservatif tedaviye karşın ölümcül pulmoner hipoplazi gelişebilir. Ölümcül olmayan pulmoner hipoplazi pnömotoraks, pnömomediastineum ve yüksek ventilatuvar basınç gibi pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Uzamış oligohidramnios ayrıca Potter's sendromunda görülen deformitelere benzer deformitelere neden olur.

Tanı:

Membran rüptürü tanısı; şüpheli hikâye, fizik muayene ve yardımcı laboratuvar yöntemlerinin kombine edilmesi ile konulabilir. Şüpheli anemnezden sonra, membran rüptürü tanısı için ilk basamak steril spekulum muayenesi ile tanıyı doğrulamak, servikal dilatasyon ve efasmanı değerlendirmek ve uygun servikal kültürleri (*Chlamidia trachomatis*, *Neisseria gonorea*) almaktır. Çoğu vakada membran rüptürü tanısı, servikal os' tan sıvı gelisi, posterior vajinal fornikte sıvı göllenmesi, yüksek vajinal pH (nitrazine test: >6.0 ile 6.5) veya posterior fornikteki vajinal sekresyonun düşük büyütmede mikroskopta incelenmesi esasına dayanan fern testi ile doğrulanabilir. Nitrazin ve fern testleri tanı için genelde faydalı olmasına rağmen her zaman kullanılmazlar. Nitrazin testi, kanama, semen, alkalın antiseptiklerin kullanımı veya bakteriyel vajinozisin olduğu durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. Ayrıca, membran rüptürünün kronik olduğu ve az miktarda sıvı gelişinin olduğu durumlarda, yanlış negatif sonuçlar verebilir. Fern testinde ise servikal mukus varlığında ve uzamış membran rüptürü durumlarında yanlış negatif ve pozitif sonuçlar görülebilir. Vajinal prolaktin, alfa-fetoprotein, HCG ve fetal fibronektin gibi markerlar tanıda yardımcı olarak kullanılabilir (17-20). Tablo 1 de bazı non-invazif testler hakkında bilgi verilmiştir (21). Bu testler negatif olduklarında tanıda yardımcı olabilir ancak pozitif olduklarında membran rüptürü tanısı için spesifik değildirler. Eğer doğum beklenmiyorsa dijital muayene, enfeksiyon riskini arttıracak ve ek klinik yarar sağlamayacağı için yapılmamalıdır (22).

EMR için yapılan ilk değerlendirmede, eğer son 6 hafta içerisinde yapılmamışsa grup B streptokoklar için anal-vajinal kültür alınmalıdır. Kültürün spekulum muayenesi sırasında posterior forniks ve serviks yerine hymenal ring ve anal kanaldan alınması daha doğrudur.

Grun B streptokoklar için servikal ve yüksek vajinal kültürler maternal anovajinal bölgeye göre daha az pozitif olma eğilimindedirler (23).

Tablo 1: Fetal membran rüptürü tanısında kullanılan non-invazif testlerin performans değerleri

Test	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Nitrazin(pH)	Pozitif/negatif	90-97	16-70	63-75	80-93
Fern ve/veya sıvı göllenmesi	Pozitif/negatif	51-98	70-88	84-93	87-97
AFP	>30µg/L	90-94	95-100	94-100	91-94
Fetal fibronektin	>50 µg/L	97-98	70-97	74-93	98-100
IGFBP-1	>3 µg/L	74-97	74-97	73-92	56-87
Prolaktin	>30-50 µIU/mL	70-95	76-78	72-84	75-93
β-hCG	40-65 µIU/mL	68-95	70-95	73-91	78-97
Laktat	>4.5 mmol/L	79-86	88-92	88-92	78-87
Üre ve keratinin	>0.12-0.6mg/dL	90-100	87-100	94-100	91-100
PAMG-1	>5.0 ng/mL	98-99	88-100	98-100	91-99

AFP: alfa-fetoprotein; β-hCG: beta-subunit of human chorionic gonadotropin; IGFBP-1: insülin like growth factor binding protein 1 NPD: negatif prediktif değer; PPD: pozitif prediktif değer

İlk yapılan spekulum muayenesi negatif ve klinik olarak membran rüptürü şüphesi devam ediyorsa uzun süre sırt üstü yattıktan sonra spekulum muayenesinin tekrar edilmesi veya ek değerlendirme yöntemlerinin kullanılması faydalı olabilir. Ultrasonografide fetal üriner anomali veya gelişme geriliği olmadan oligohidramnios varlığı destekleyici bilgi sağlar. Membran rüptürü tanısı için ultrasonografi eşliğinde indigo carmin (1 mL ye 9 mL steril salin solusyonu eklenerek hazırlanır) amnio-infüzyon ile verilir ve vajenden mavi akıntının pede gelişi veya spekulum muayenesinde izlenmesi ile konulabilir. Ultrasonografide

normal amniotik sıvı volümü membran rüptürü tanısını ekarte ettirmez. Membran rüptürü için yapılan testler negatif olmalı ve vajinal akıntıya neden olabilecek olası nedenler (üriner inkontinans, vajinit, servisit, erken doğum, semen ve vajinal duş gibi) göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Şüpheli membran rüptürü hikâyesi olan, ancak spekulum muayenesi negatif ve normal amniotik sıvı miktarına sahip olan hastalar zaman zaman sonradan büyük membran rüptürü ile dönebilirler. Bu kadınlarda ilk başta zayıflamış membrandan küçük miktarda bir sızıntının olduğu veya prezente olan fetal kısmın etrafından minimal bir sızıntı mı olduğu tam bilinmemektedir. Ancak şüpheli hikayesi ve fizik muayene bulguları negatif olan hastalar semptomların tekrarlaması veya devam etmesi durumunda tekrar hastaneye başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

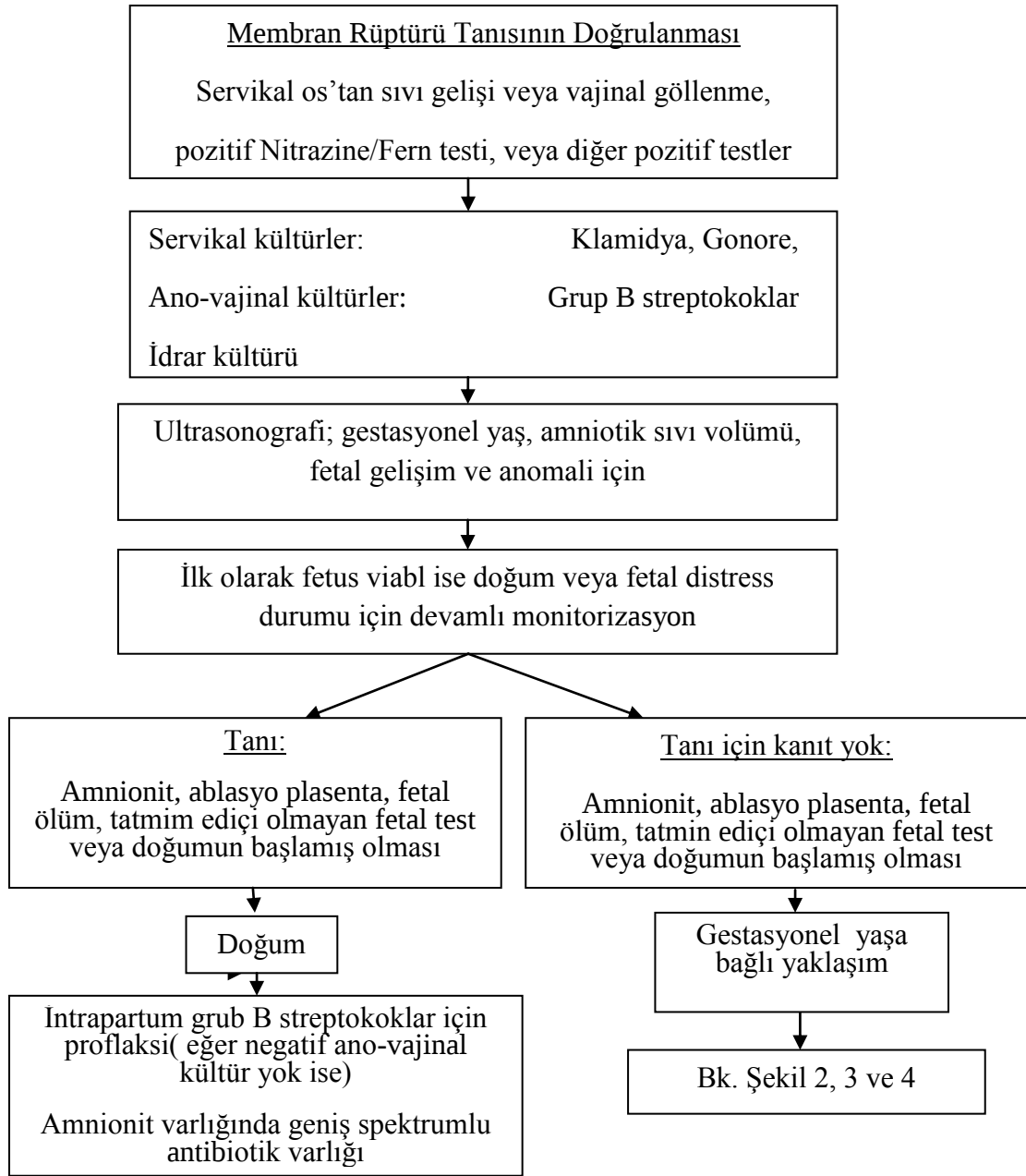
Yönetim:

EMR’de prenatal komplikasyonların artmasına neden olan en önemli faktörün gebelik haftası olması nedeniyle, tedavi yaklaşımlarının gebelik haftalarına bağlı olarak değişmesi uygun bir yaklaşım şeklidir. Tedavi yaklaşımında önemli bir nokta da enfeksiyon varlığıdır. Fetal membranlar, asendan enfeksiyonlar için ciddi bir bariyerdir. Membran rüptürü geliştikten sonra, asendan enfeksiyon riski prematürite riskinden fazla ise doğum düşünülmelidir. Membran rüptürü tanısı konfirme edildikten sonra ultrasonografi ile gestasyonel yaş, amniotik sıvı hacmi, fetal gelişim, prezentasyon ve anomali açısından değerlendirme yapılmalıdır. Konservatif yaklaşımın maternal yararı çok az iken, özellikle ikinci trimesterin geç ve üçüncü trimesterin erken dönemlerinde neonatal yararı çok fazladır. Konservatif tedavinin en önemli yararı gestasyonel yaşa bağımlı oluşan prematüritenin morbiditesinin azalmasıdır. Bu yararlar konservatif yönetimin riskleri (kord prolapsusu, ablasyo plesenta, perinatal enfeksiyon, acil doğum, ve fetal ölüm vb.) ile dengelenerek değerlendirilmelidir.

Eğer fetus potansiyel olarak viabl ise ve klinik amnionit, plesental ablasyo, fetal ölüm veya tatmin edici olmayan fetal testler mevcutsa doğum derhal yaptırılmalıdır. Neonatal GBS sepsisi riskini azaltmak için eğer negatif anal vajinal kültür yok ise grup B streptokoklar için intrapartum profilaksi (hasta alerjik değil ise penisilin) yapılmalıdır. Şüpheli koryoamnionit varlığında geniş spektrum intravenöz antibiyotikler (genellikle ampisilin ve gentamisin) doğum öncesi verilmelidir. Amnionit tanısı net değil ise amniosentez yardımcı olabilir. Pozitif gram

boyama, glukoz değerinin 16-20 mg/dL'den az olması veya pozitif amnion sıvısı kültürü intrauterin enfeksiyon tanısını destekler. Amniotik sıvı sitokinleri (örneğin, interlökin-2, interlökin-6) intrauterin enfeksiyon ile ilişkilidir ancak klinik pratikte rutin kullanılmamaktadırlar (23).

Amnionit, plasental ablasyo, fetal ölüm veya distress olmadığı durumlarda PEMR'si olan hastalar için konservatif yönetim uygun olabilir. Bu durumda gestasyonel yaşa bağlı yaklaşım düşünülmelidir (16).



Şekil 1: PEMR ile başvuran hastaların yönetimi (10).

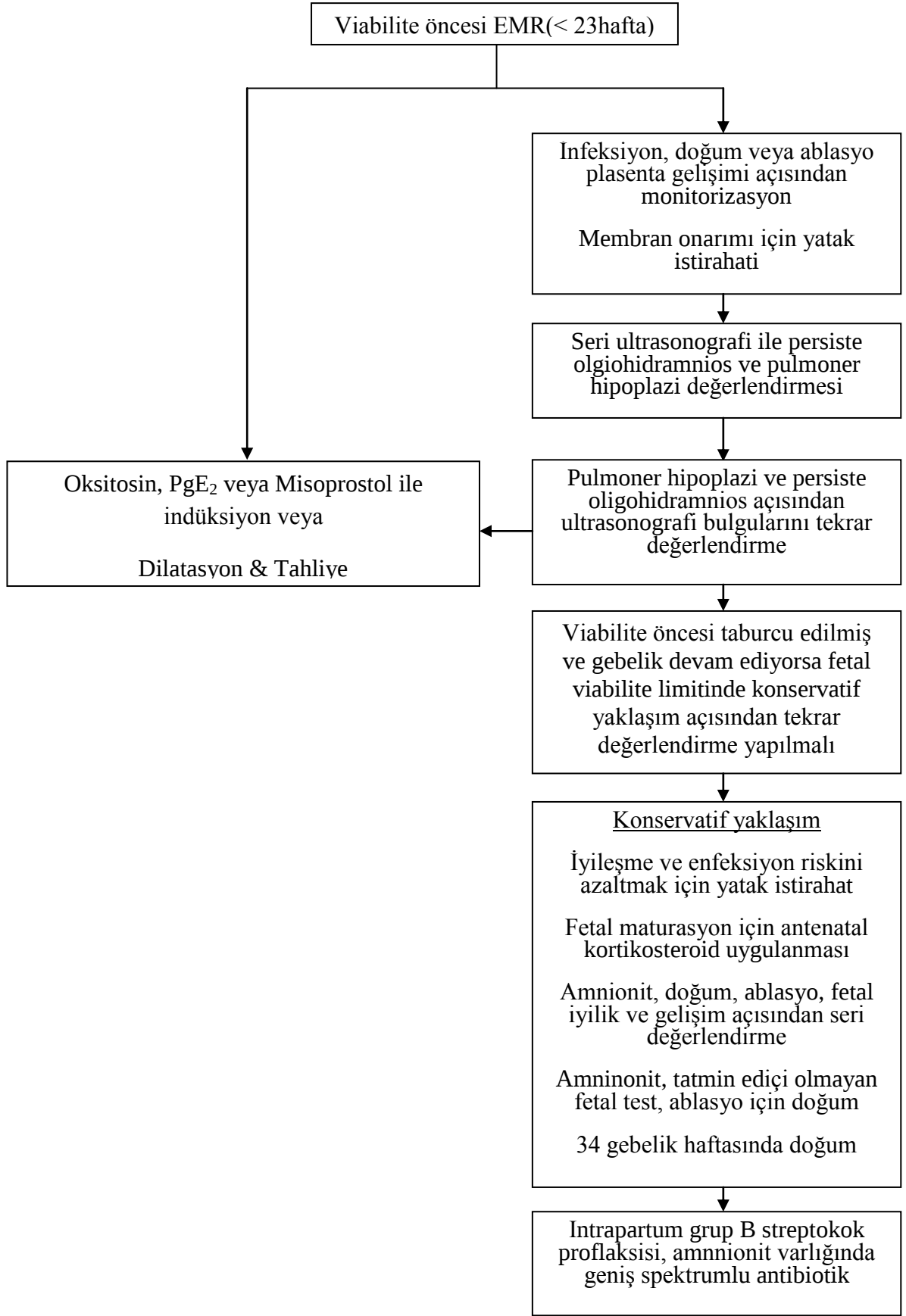
Viabilite öncesi EMR (23 haftadan önce):

Mid-trimester EMR terimi, önceden 26 hafta öncesi gerçekleşen membran rüptürünü tarif etmekte ve bu viabilite öncesi olarak değerlendirilmekteydi. Ancak son zamanlarda 23-26 haftalar arası fetuslar da potansiyel olarak viabl olabilmektedirler. Bu hasta grubuna yaklaşımdan daha sonra “Termden uzak EMR” olarak bahsedilecektir. Viabilite öncesi EMR de doğum hemen gerçekleşirse intrapartum veya neonatal ölüm gerçekleşmektedir. Konservatif yaklaşım, ölü doğum veya potansiyel olarak viabl olmayan infant doğumuna neden olabilir.

EMR'nin viabilite sınırının öncesinde gerçekleşmesi durumunda, gestasyonel yaş tayini çok önemlidir. Bu nedenle erken dönemdeki ultrasonografi verileri ve son menstruel dönem ile ilgili verilerin önemi artmaktadır. Çünkü EMR sırasındaki ultrasonografi ile gestasyonel yaş tayini yanlış olabilmektedir. Bu hastalar potansiyel neonatal durum, obstetrik monitörizasyonun yapılabilirliği ve neonatal yoğun bakım ünitesinin şartları açısından değerlendirilmelidir.

Mid-trimester EMR'de konservatif yönetim maternal morbidite, koryoamnionit (%39), endometrit (%14), ablasyo plasenta (%3), küretaj gerektiren ve postpartum kanamaya neden olan plasenta retansiyonu (%12) açısından yüksek risk gösterirler. (13). Konservatif yaklaşımda ölü doğum riski mid-trimester EMR'de %15, geç gebelik dönemlerinde ise %1-2 arasındadır. Bu risk, previabl periyotta fetusun umbilikal kord kompresyonu ve intrauterin enfeksiyona hassasiyetinin fazla olmasından ve fetal distresin belirlenememesinden kaynaklanır. 23 haftadan küçük EMR olgularında konservatif yaklaşımın maternal morbidite ve mortalite üzerine katkı sağladığına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Ciddi fetal riskler ve neonatal prognoz göz önüne alındığında, bazı gebelerin konservatif yaklaşım istemleri bulunmamaktadır. Doğum; yüksek doz oksitosin, vajinal prostoglandin E₂, oral veya vajinal prostoglandin E₁ (Misoprostol) ile olabilir veya bazen dilatasyon ve tahliye gerekebilir (Şekil 2). İntraservikal laminaria uygulaması oksitosin tedavisi veya prostoglandin ile indüksiyondan önce yararlı olabilir. Doğumu gerçekleştirmek için optimal tedavi yaklaşımı hastaya (gestasyonel yaş, amnionit varlığı, önceden geçirilmiş sezaryen) , doktorun tecrübesine ve indüksiyon için kullanılabilecek olanakların çeşitliliğine bağlıdır (10).



Şekil 2: Potansiyel viabilite öncesi (<23 hafta) EMR olgularına yaklaşım

Konservatif yaklaşım seçilen hastalarda derhal enfeksiyon, doğum veya plasental ablasyo açısından monitörizasyon sağlanmalıdır. Membran iyileşmesi ve potansiyel asendan enfeksiyon risklerini azaltmak için mutlak yatak istirahati önerilmelidir. Yatarak izlem veya ayakta izlem açısından verilerin birbirine üstünlüğü olmadığından klinik koşullara bağlı olarak her iki yaklaşımdan biri seçilebilir. Viabilite öncesi EMR olgularında persiste eden oligohidramniosdan dolayı fetal pulmoner gelişim açısından seri ultrasonografik değerlendirme önerilir. Fetal pulmoner gelişim; torasik/abdominal çevre oranı, göğüs kafesi çevresi ve pulmoner uzunluk ölçümü gibi bazı teknikler ile değerlendirilebilir. Toraks/abdomen çevre oranındaki düşüş persiste eden oligohidramnios olgularında letal pulmoner hipoplazi açısından önemli bir belirteçtir (24). Bu bulgunun viabilite sınırından önce belirlenmesi konservatif tedaviye devam veya doğum için karar verilmesinde önem taşır.

Gebelik süresinin uzamasında ve enfeksiyonu azaltmada geniş spektrumlu antibiotik uygulanabilirken, viabilite öncesi EMR olguları için yeterli veri bulunmamaktadır. Membran rüptürünün onarımı için bazı seri amniofüzyon, membranda tıkaç oluşturmak için Gelfoam veya Fibrin-platelet-kriyopresipitat verilmesi gibi bazı tedaviler üzerinde çalışılmıştır (25). Ancak bu yöntemlerin maternal, fetal risk ve yararları yeterince bilinmemektedir.

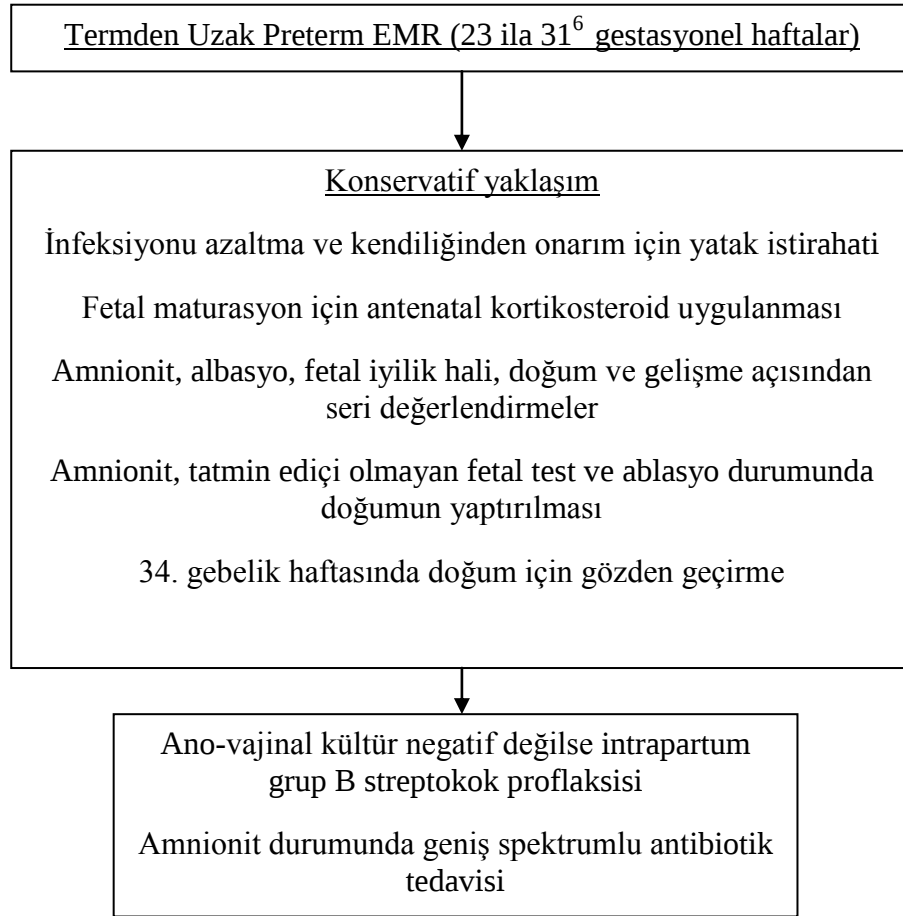
Termden Uzak Preterm EMR (23 ila 31⁶ gestasyonel haftalar):

Genel yaklaşım:

Enfeksiyon, ablasyo veya önlenemeyen doğum gibi durumlara ait kanıt bulunmadığında, 23-31 haftalar arası preterm EMR olgularına gestasyonel yaşa bağımlı morbiditeyi azaltmak için konservatif tedavi uygulanabilir. (Şekil 3). Doğumun hemen gerçekleşmesi veya ertelenmesi konusundaki karar, konservatif yaklaşım ile latent dönemin uzatılması ile oluşacak maternal ve eşzamanlı fetal/neonatal yarara bağlıdır. Konservatif yaklaşım olgular amnionit, vajinal kanama, tatmin edici olmayan fetal kalp atım paterni ve doğum açısından hastanede takip edilmelidirler. Böyle bir yaklaşım anne ve yenidoğan için acil bakım şartlarının bulunduğu yerlerde yapılmalıdır. Obstetrik ve neonatal olanakları olmayan bir merkeze müracaat edilmemişse, ilk müdahale yapıldıktan sonra, bu olanakları olan ileri bir merkeze transfer yapılmalıdır.

İntrauterin enfeksiyon riskini azaltmak ve gebelik süresini uzatmak için mümkün olduğunca dijital muayeneden kaçınılmalıdır. Fetal iyilik durumu, umbilikal kord kompresyonu ve uterin kontraksiyonlar açısından fetal kalp atımı ve uterin kontraksiyonlar

günlük olarak takip edilmelidir. Ek testler bulguların durumuna göre yapılabilir. Non-stres testin reaktif olmadığı durumlarda fetal iyiliği değerlendirmek için fetal non-stres teste alternatif olarak biofizik profile bakılabilir. Ancak bu inceleme periodik kalp atım değişiklikleri ve sessiz uterin aktiviteleri değerlendirilmesine imkân vermez. Gebeliğin ve hareketsizliğin tromboembolik komplikasyonlar açısından risk oluşturmaları nedeniyle, konservatif yaklaşım sürecinde ve yatak istirahati durumunda bacak egzersizleri, antiembolik özel çoraplar veya profilaktik dozda subkutanöz heparin verilebilir.



Şekil 3: Termen uzak preterm EMR (23 ila 31⁶ gestasyonel haftalar) olgularında yönetim

Maternal ateş (≥ 38.0 °C) ile uterin hassasiyet kombinasyonu veya maternal/fetal taşikardi, diğer enfeksiyon bulgularının olmadığı durumlarda intrauterin enfeksiyonun delili olup doğum yaptırılmasını gerektirir. Bazı hastalar, amnionit için klasik semptomlar göstermez. Uterin rahatsızlığın artması veya menstruel kramplar erken bulgu olabilir. Maternal beyaz küre sayısı, amnionitiste arttığı halde 5 ila 7 gün içerisinde uygulanan

antenatal kortikosteroidlere sekonder olarak beyaz küre sayısı artabilir. Ayrıca beyaz küre sayısının artması, şüpheli klinik bulguları olan hastalarda, doğum gereken veya daha yakından takip gerektiren (devamlı kontraksiyon ve fetal monitörizasyon) olgularda karar vermeyi sağlar. Eğer klinik tanı tam olarak doğrulanamıyorsa amniosentezden yararlanılabilir. Ancak amniosentez yapılırken umbilikal korda girilmemeye dikkat edilmelidir (10).

Antenatal Kortikosteroid:

Termden uzak, preterm EMR nedeniyle konservatif tedavi edilen hastalarda, daha önceden kortikosteroid uygulanmamışsa, fetal maturasyonu temin için antenatal kortikosteroid uygulaması yapılmalıdır. Bu müdahalenin intraventriküler hemoraji riskini azalttığı gösterilmiştir (26,27). Son zamanlarda antenatal kortikosteroid ve eş zamanlı antibiotik uygulaması ile ilgili randomize çalışmalar yapılmaktadır. Lewis ve ark. (28) antenatal kortikosteroid uygulamasının respiratuvar distressi azalttığını (%18,4'e karşın %43,6 p=0.03) göstermişlerdir. Ancak başka bir çalışmada, antenatal kortikosteroid uygulamasının infant morbidite ve mortalitesi üzerinde etkisi olmadığını ve kortikosteroid uygulanması üzerinden 24 saat geçtikten sonraki vakalarda daha düşük perinatal ölüm görüldüğü (%1,3'e karşın %8,3 p=0.05) bildirilmiştir (29). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz antenatal kortikosteroid uygulamasının yararlı etkilerini göstermiştir. Bu etkiler şunlardır: maternal (%9.2'e karşın %5.1) veya neonatal (%7'e karşın %6.6) enfeksiyon riskinde artma olmaksızın respiratuvar distress (%20'e karşın %35.4), intraventriküler hemoraji (%7.5'e karşın %15.9) ve nekrotizan enterokolit (%0.8'e karşın %4.6) riskinde azalmadır (30).

Antibiotik profilaksisi ve tedavisi:

Grup B streptokokların vertikal transmisyonuna karşı, dar spektrumlu intrapartum profilaksinin yararları kanıtlanmıştır. İntrapartum tedavi, grup B streptokok taşıyıcıları, taşıyıcı olup olmadığı bilinmeyenler ve kültür yapılmamışlarda (son 6 hafta içinde) önerilmektedir (23). Termden uzak preterm EMR'nin konservatif tedavisinde ek antibiyoterapi, asendan subklinik desidual enfeksiyonu önlemek veya tedavi etmek, gebelik süresini uzatmak, enfeksiyöz morbiditeyi azaltmak, fırsatçı neonatal enfeksiyonları azaltmak ve gestasyonel yaşa bağlı morbiditeyi azaltmak için verilir. Bu tedavi birçok prospektif randomize çalışmanın konusu olmuştur. Birkaç meta-analiz sınırlı süreli, agresif ve geniş spektrumlu antibiyoterapinin infant morbiditesini azalttığını göstermiştir. İntravenöz tedavide (48 saat boyunca) ampisilin (her 6 saate 2gr) veya eritromisin (6 saatte bir 250 mg İV) verilir. Bundan

sonra amoksisilin (8 saatte bir 250 mg) veya enterik kaplı eritromisin (8 saatte bir 333mg) ile oral tedavi (5 günlük) verilmesi önerilmektedir (31). Her ne kadar alternatif antibiyoterapiler incelenmemişse de oral ampisilin, eritromisin, azitromisin kullanılabilir.

Son zamanlarda yapılmış çok merkezli büyük bir çalışmada geniş spektrumlu antibiyoterapinin nekrotizan enterokolit riskini arttırabileceği (%1,9'e karşın %0,5 p=0.001) bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada, yüksek riskli grupta agresif antibiyoterapinin, evre 2-3 nekrotizan enterokolit riskini azalttığı belirtilmiştir (33). Sonuç olarak literatür ışığında geniş spektrumlu antibiyoterapinin, nekrotizan enterokolit riskini arttırdığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada preterm EMR'nin konservatif tedavisinde kısa süreli (< 7 gün) antibiyoterapinin uygun olduğu bildirilmiştir (33,34).

Tokoliz:

Termden uzak preterm EMR olgularının konservatif tedavisinde tokolize ilişkin az sayıda çalışma vardır. Sonuç olarak konservatif yönetim süresince tokolizin maternal veya fetal riski arttırmadığı gözlenmiştir. Proflaktik ve teropötik tokolizin infant morbiditesini azalttığı gösterilememiştir. Ancak birkaç çalışmada fetal maturasyon ve enfeksiyonu baskılamak için antibiyoterapi, gebeliğin süresini uzatmak için steroid ve antibiyoterapi ile kısa süreli tokolizin kombine edilebileceği vurgulanmıştır (35,36).

Serklaj:

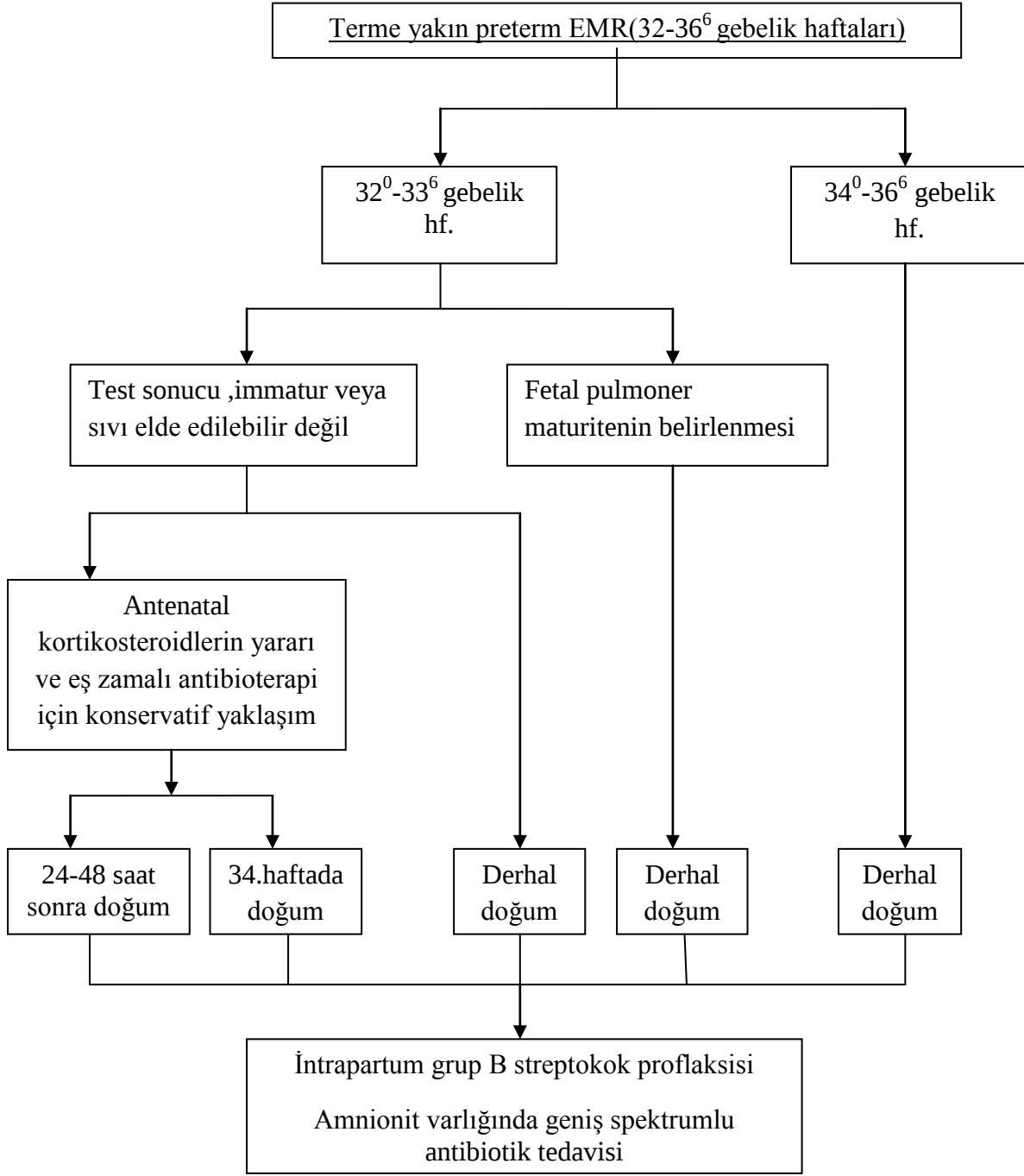
Prematür membran rüptürü ile komplike olmuş gebeliklerin 4 te 1 inde servikal serklaj yapılır. Retrospektif çalışmalarda preterm EMR olgularında serklaj yapılan ile yapılmayan gruplarda perinatal sonuçlar arasında fark saptanmamıştır (37,38). Preterm EMR sonrası serklajın alınması veya kalmasını karşılaştıran çalışmalar net olmayan sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalarda serklajın kalmasının maternal enfeksiyonu arttırdığı yönünde bulgular mevcuttur. Ancak hiçbir çalışmada anlamlı sonuç elde edilmemiştir (39,40). Bir çalışmada gebelik süresindeki kısa uzamaya karşın infant mortalitesi ve sepsis ile ilişkili ölümlerin arttığı bulunmuştur (39). Preterm EMR sonrası serklaj retansiyonunun infant morbiditesini anlamlı olarak azalttığını gösteren çalışma yoktur. Bu nedenle EMR sonrası serklajın alınmasında terme olan uzaklıkla ilişkili olarak karar verilmesi önerilir. Serklajın retansiyonu; fetal maturasyon için antenatal steroid ve enfeksiyon riskini azaltmak için eş zamanlı antibiyoterapi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Terme yakın preterm EMR(32 ile 36⁶ gebelik haftaları)

Preterm EMR'de (34 ile 36 gebelik haftaları arası) doğumun hemen gerçekleşmesi durumunda ciddi akut neonatal morbidite ve mortalite oranı düşüktür. Bu durumun aksine 34 ile 36 haftalarda konservatif tedavi prematürite ile ilişkili perinatal morbiditede anlamlı azalma olmaksızın amnionit (%16 e karşın %2 p=0.001) 8 kat artması ve maternal hospitalizasyonun(5,2 güne karşın 2,6 gün p=0.006) artmasına neden olabilir (41). Bu nedenle kontraendikasyon yoksa bu gebelerde doğum için indüksiyon başlanmalıdır (Şekil 4). İntrapartum grup B streptokok profilaksisi verilmelidir. Ayrıca amnionitten şüphelenilen durumlarda geniş spektrumlu antibiyoterapi verilmelidir.

32 ile 33⁶ gebelik haftaları arasında preterm EMR gelişmesi durumunda fetal maturitenin saptanması, tedavi yaklaşımını belirlemede yararlıdır. Birçok araştırmacı preterm EMR'de fetal pulmoner maturiteyi belirlemek için klinik uygulanabilirliği olan testleri değerlendirmiştir. Shaver ve ark.(42) lesitin sfingomyelin oranının amniosentez veya vajinal göllenmede benzer olduğunu bildirmiştir. Vajinal olarak saptanmış fosfatidilgliserol (PG) düzeyi amniosentezle saptanan ile benzer negatif prediktif değere sahiptir (43). Amniosentez veya vajinal göllenmedeki surfaktan albumin oranı pulmoner maturite veya immatüriteyi tespit etmede kullanılabilir (44). Klinik olarak vajinal göllenme sıvısında kan veya mekonyum varlığı, test sonuçlarını etkileyebileceğinden konservatif tedaviden çok doğum düşünölmelidir.

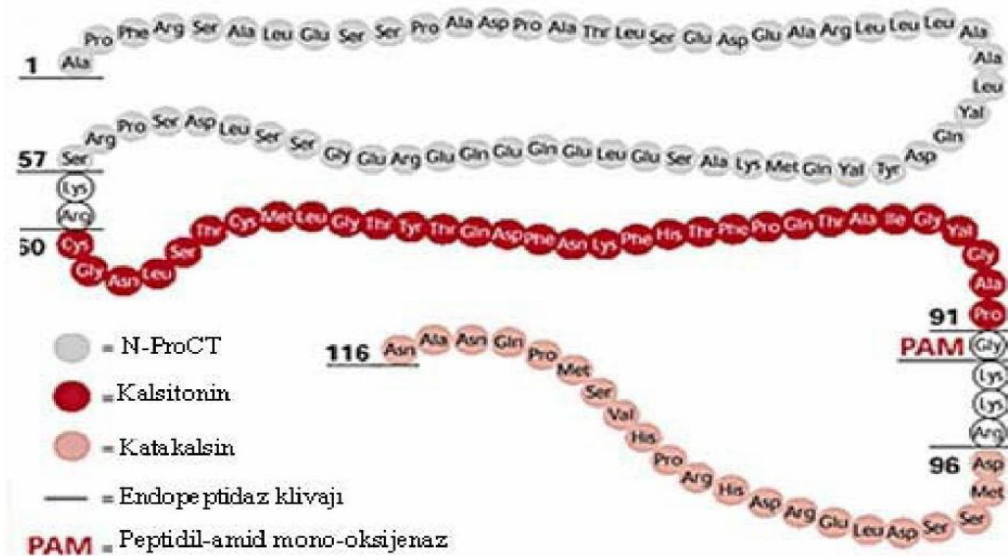
32. haftadan sonra vajinal göllenme sıvısında veya amniosentezle elde edilen amnion sıvısının tetkikinde fetal pulmoner maturitenin saptanması durumunda doğumun gerçekleşmesi ciddi neonatal morbiditeyi azaltır (45). Terme yakın EMR'de, konservatif tedavi, amnionit ve sessiz kord kompresyonu riskini arttığından fetal maturite belirlendikten sonra doğumun yaptırılması daha doğrudur. 32 ile 33⁶ haftalardaki preterm EMR olgularında fetal pulmoner maturite saptandıktan sonra intrapartum antibiyoterapi ile doğumun gerçekleştirilmesi uygundur.



Şekil 4: Terme yakın preterm EMR de (32⁰ ile 36⁶ haftalar arası) yönetim

PROKALSİTONİN

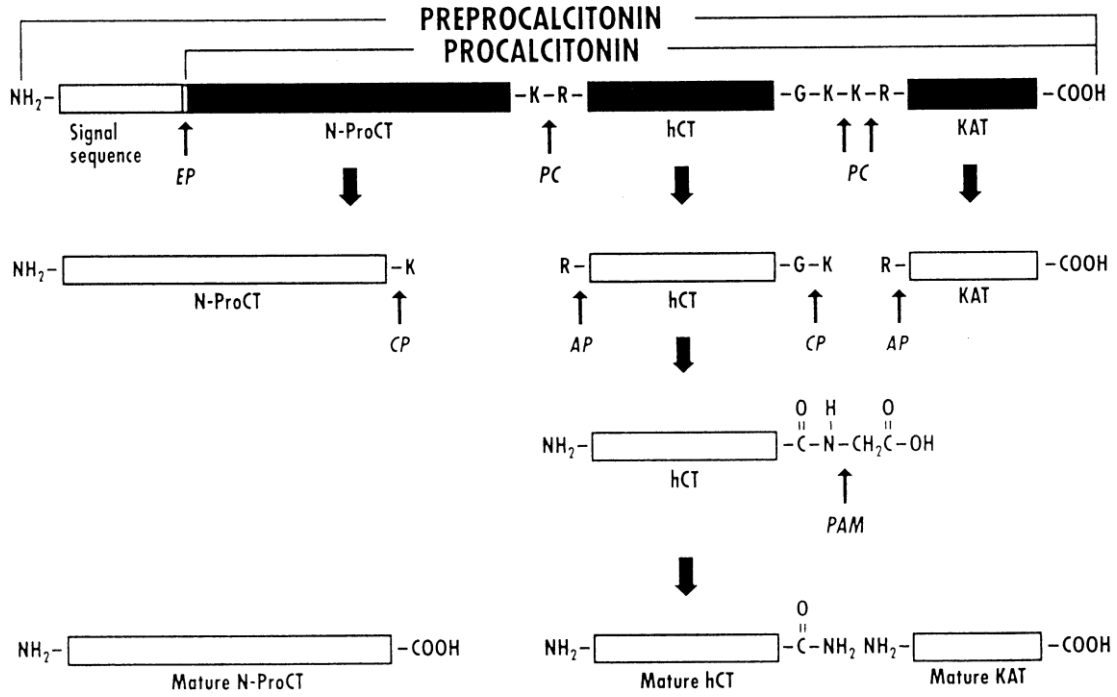
Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Prokalsitonin sentezi, öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (46).



Şekil 5: Prokalsitonin molekülünün yapısı (47).

Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda (<0.05 ng/ml) bulunur (47). Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda, 1.5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir (48).

Öncelikle PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptid-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla matür kalsitonin hormonuna dönüşür (şekil 6). Kalsitoninin 10 dk olan yarılanma ömrüne karşın, prokalsitoninin, serumda 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.



Şekil 6: İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü.(AP = aminopeptidaz EP = endopeptidaz KAT = katalcalcin PAM = peptidil glisine monooksizdaz PC = prohormon konvertaz) (46).

Günümüzde uygun bir deneysel modelin bulunmaması nedeniyle, hangi hücrelerin PCT sentezlediği kesin olarak ortaya konulamamıştır. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri infeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (49). Nijsten ve Olinga (50) tarafından maymunlarda yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan mRNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu mRNA bulunmaktadır ve in vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle induklenen PCT miktarı düşüktür.

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'in birikmediği ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. PCT'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, infeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi bir

artış olmamakta, ayrıca kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da her hangi bir ilişki bulunmamaktadır (51).

Kantitatif PCT ölçümü serum ve plazmada “İmmünlüminometrik Assey” (ILMA) yöntemiyle yapılmaktadır. Ölçümü kolay olup 20 mikrolitre plazma yeterlidir ve iki saat içerisinde tamamlanır. İki monoklonal antikor, PCT’ye iki farklı bölgeden (kalsitonin ve katakalsin segmentleri) bağlanır. Arteriyel ve venöz örneklerde farklılık göstermez. PCT oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Serum örnekleri alındıktan sonra dört saat içinde bakılmalıdır. Daha sonra yapılacak ölçümler için ise serum ve plazmanın -20 °C’de saklanması önerilmektedir (52).

Ağır bakteri infeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT’nin immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Meisner ve ark. (52) invitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT’nin lenfositlerde araşidonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan yapımını engellediklerini gözlemlemişlerdir. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Eikozanoid sentezinin inhibisyonu belli bir PCT konsantrasyonunda oluşmakta, bu konsantrasyona ise ağır bakteri infeksiyonları ve sepsis durumunda rahatlıkla ulaşılabilmekte hatta aşılmaktadır. Meisner ve ark. (53) nın yaptığı çalışmada TXB2’nin inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml’dir. Böylece PCT bu hastalıklarda prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immün modülatör etki gösterebilmektedir.

Torbé ve ark. (54) tarafından PEMR olgularında prokalsitonin vajinal düzeyinin subklinik enfeksiyonlarla olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Yenidoğanda enfeksiyon varlığında durumlarda PCT düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.

GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında başvuran 100 gebe üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalara çalışmanın amacı, yapılacak işlemler ve işlemlerin tahmini sonuçları hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır.

Çalışmanın yürütülmesinde 50 gebeden oluşan hasta grubu ile 50 gebeden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Bu grupların özellikleri:

Hasta grubu:

Kliniğimize vajinal akıntı, vajinal sıvı drenajı, perineal ıslaklık nedeniyle başvuran geleneksel metodlar ile membran rüptürü tanısının konulduğu, amniotik sıvının gros olarak geldiği hastalardan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalarda membran rüptürü spontan olarak gelişmiştir. Bu grupta 24-36.haftalar arasında gebeliği bulunan 50 hasta mevcuttur. Bu gruptaki tüm hastalar klinikte yatırılarak takip edilmiş ve kliniğimizde doğum yapmıştır.

Kontrol grubu:

Kliniğimize rutin gebelik kontrolü için başvuran, suyunun gelmesi veya vajinal akıntı şikâyeti olmayan, herhangi bir enfeksiyonu olmayan, geleneksel metodlar ile membran rüptürü tanısının ekarte edildiği hastalardan oluşmaktadır. Bu grupta 20-37' inci haftalar arasında gebeliği bulunan 50 gebe çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda aranan özellikler:

1. Daha önceden erken doğum eylemi, erken membran rüptürü hikâyesinin olmaması
2. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterde olması
3. Çoğul gebelik olmaması
4. Son adet tarihine göre ultrasonografik fetus gelişiminin normal sınırlarda olması
5. Daha önceden tespit edilmiş uterus patolojisi ve uterus malformasyonlarının olmaması

Çalışma kapsamından çıkarılma nedenleri:

1. Belirgin miktarda vajinal kanamasının olması
2. Vajinanın idrar ve feçesle kirlenmiş olması
3. Düzenli olarak takibe gelmeyen, takipte problem oluşturan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların ilk muayeneleri sırasında maternal yaş, gravida, parite gibi demografik ve obstetrik karakterleri sorgulanarak kaydedilmiştir. 28. gebelik haftasını dolduran hastalarda nonstres test ve kardiotokografi yapılmış, hastalar servikal açıklık ve efasman açısından değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki tüm gebelerden başvuru anında tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve tam idrar tetkiki istenmiştir. Tüm gebeler obstetrik ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Ultrasonografik incelemede gestasyonel hafta ve AFI değerlendirilmiştir. AFI dört kadran metodu ile "cm." cinsinden ölçülerek kaydedilmiştir.

Hastalarda anamnezi alındıktan sonra, steril spekulum ile vajinal muayene yapılmıştır. Vajinal muayene sırasında amniotik sıvı göllenmesi, valsalva manevrası sonrasında amniotik sıvı drenajı, kan, idrar, mekonyum, semen ve gözlemde iken servikal açıklık varlığı açısından araştırılmıştır. Servikal açıklık 1cm den 10 cm ye kadar, dilatasyon %0-100 arasında değerlendirilmiştir.

Daha sonra tüm hastalardan 5 mL'lik plastik şırınga ile servikal kanal ve posterior vajinal fornixten aspirat alınmış, polipropilen tüpe konulmuş ve örnek PCT analizi için hemen laboratuvara gönderilmiştir. Kontrol grubunda ise posterior vajen ve servikse 5 mL %0.09'luk NaCl verilerek 1 dk beklendikten sonra aspirasyonla elde edilen sıvı aynı şekilde PCT çalışılması için laboratuvara gönderilmiştir.

Alınan kan örneklerinden CRP ve prokalsitonin bakılacak olan örnekler kuru tüplere konularak 4000 rpm de 10 dakika boyunca santrifüj işlemine tabii tutulmuşlardır. Santrifüj sonrası kan örneklerinden serumları ayrılmıştır. CRP için alınan serum örnekleri aynı gün hastanemiz merkez laboratuvarında nefelometrik yöntemle (Dade Behring, Germany BN II cihazı) çalışılmıştır. Prokalsitonin için alınan serum örnekleri aynı gün hastanemiz merkez laboratuvarında Kriptor (BRAHMS Diagnostica-Berlin, Germany) yöntemi ile çalışılmıştır. Alınan kan örneklerinin analizinde hematokrit, hemoglobin, trombosit ve beyaz küre sayısı için ise Sysmex XT 2000-i (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) cihazı kullanılmıştır.

Hasta grubundaki tüm gebelere antibiyoterapi (sulfaktam-ampisilin 1gr x4 IV) ve 34 haftadan küçük gebeliği olanlara antenatal kortikosteroid (betametazon 12mg 2x1 i.m) uygulaması yapılmıştır.

Hasta grubundaki gebeler klinikte yatarak takibe alınmış ve doğum şekli, doğum sonrası fetal durum ve enfeksiyon açısından değerlendirilmiştir. Fetal taşikardi (>160/dk), maternal ateş (> 38 °C), maternal taşikardi (açıklayacak başka neden olmaksızın >100/dk

olması) veya uterin hassasiyet belirtilerinin olması klinik amnionit olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubundaki olgular, kendi içerisinde gruplandırılarak değerlendirildi.

İstatiksel analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda Student's t, Mann whitney u, Kruskal Wallis, ANOVA, Fisher exact test ve ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanı değerleri hesaplanmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 2: Olguların yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan durumunun hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

	Hasta Grubu n=50	Kontrol Grubu n=50	p	t
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SS		
Yaş	27,38 ± 6,02	27,72 ± 6,60	0,60	0,642
Gravida	3,58 ± 2,50	4,70 ± 3,09	0,04	1,989
Parite	2,16 ± 2,24	3,36 ± 2,79	0,02	2,370
Abortus	0,48 ± 1,09	0,36 ± 0,63	0,60	0,673
Yaşayan	1,82 ± 1,97	2,76 ± 2,21	0,02	2,237

p<0,05 ise anlamlı

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,60). Tanımlayıcı özellikler açısından yalnızca parite ve yaşayan sayısı, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,05).

Tablo 3: Olguların gestasyonel hafta, efasman ve servikal açıklığa göre dağılımı

	Hasta Grubu n=50	Kontrol Grubu n=50	P	t
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD		
Gestasyonel Hafta	30,40 ± 3,18	29,74 ± 4,04	0,36	0,905
Efasman (cm)	1,61 ± 1,22	0,80 ± 0,53	<0,001	6,627
Dilatasyon (%)	25,60 ± 17,39	8,40 ± 5,84	<0,001	4,283
AFI (cm)	4,86 ± 2,98	12,84 ± 1,73	<0,001	16,362

AFI: Amnion sıvı indeksi, p<0,05 ise anlamlı

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında gestasyonel hafta açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Efasman, dilatasyon ve AFI açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Bunun nedeni olarak EMR olgularının çoğunda eş zamanlı preterm doğum eyleminin başlamasının olduğu düşünüldü.

Tablo 4: Olguların beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit, CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu n=50	Kontrol Grubu n=50	p	t
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD		
Beyaz Küre (K/UL)	13816,20 $\pm$ 4577,32	10976,60 $\pm$ 1899,43	<0,001	4,052
Hemoglobin (g/dL)	11,71 $\pm$ 1,37	12,51 $\pm$ 1,30	0,30	1,013
Hematokrit (%)	33,73 $\pm$ 3,90	35,19 $\pm$ 3,56	0,60	1,951
Trombosit (K/UL)	284820 $\pm$ 83341	269400 $\pm$ 55757,13	0,28	1,087
CRP (mg/dL)	25,42 $\pm$ 47,68	6,22 $\pm$ 3,36	0,005	2,839
PCT (ng/dL)	1,17 $\pm$ 1,76	0,05 $\pm$ 0,008	<0,001	4,490

PCT: Prokalsitonin CRP: C-reaktif Protein ($p<0,05$ ise anlamlı)

Hasta grubunda beyaz küre sayısı, CRP ve PCT değerleri açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Trombosit sayısı, hematokrit ve hemoglobin değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5: İdrardaki lökosit durumuna göre olguların dağılımı

İdrarda Lökosit Varlığı	Hasta Grubu n=50		Kontrol Grubu n=50		p
	N	%	n	%	
Var	22	44,00	12	24,00	0,035
Yok	28	56,00	38	76,00	0,036
Toplam	50	100,00	50	100,00	

Hasta grubundaki olguların %44'ünde, kontrol grubunun %24'ünde idrar analizinde lökosit saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tablo 6: Hasta grubundaki olguların klinik amnionit durumuna göre dağılımı

	Klinik Amnionit	
Hasta Grubu	Var	Yok
Sayı	18	32
%	36,00	64,00

Hasta grubundaki olguların %36'sında klinik olarak amnionit saptanmıştır.

Tablo 7: Hasta grubundaki olguların yaş, gravida, parite ve abortus sayısına göre dağılımı

Hasta Grubu	Klinik Amnionit		p	t
	Var	Yok		
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD		
Yaş	26,66 $\pm$ 5,09	27,71 $\pm$ 6,54	0,60	0,526
Gravida	3,44 $\pm$ 1,91	3,65 $\pm$ 2,81	0,77	0,778
Parite	2,11 $\pm$ 1,64	2,18 $\pm$ 2,54	0,90	0,114
Abortus	0,44 $\pm$ 1,19	0,50 $\pm$ 1,04	0,86	0,171
Yaşayan	1,66 $\pm$ 1,68	1,90 $\pm$ 2,14	0,40	0,685

(p<0,05 ise anlamlı)

Hasta grubundaki olgular klinik olarak amnionitisi olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta incelendiğinde; yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8: Hasta grubundaki olguların gestasyonel hafta ve AFI'ye göre değerlendirilmesi

Hasta Grubu	Klinik Amnionit		p	t
	Var	Yok		
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD		
Gestasyonel Hafta	30,27 $\pm$ 2,29	30,46 $\pm$ 3,62	0,84	0,201
AFI	5,94 $\pm$ 2,95	4,25 $\pm$ 2,86	0,05	1,985

(p<0,05 ise anlamlı)

Hasta grubunda, klinik amnionit olanlar ile olmayanlar arasında AFI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,05)

Tablo 9: Hasta grubundaki olguların doğum şekillerine göre dağılımı

Hasta Grubu	Klinik Amnionit				p
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
NSV	7	38,88	14	43,75	0,035
C/S	11	61,12	18	56,25	0,034
Toplam	18	100,00	32	100,00	

NSV: Normal Spontan Vajinal Yol C/S: Sezaryen Sectio (p<0,05 ise anlamlı)

Hasta grubundaki olgulardan 29'u (%58,00) C/S, 21'i (%42,00) NSV ile doğum yapmıştır. Doğum şekli klinik amnionit durumu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p<0,05)

Tablo 10: Hasta grubundaki olguların yenidoğan ağırlığı ve 5.dk APGAR skoruna göre değerlendirilmesi

Hasta Grubu	Klinik Amnionit		p	t
	Var	Yok		
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD		
Yenidoğan Ağırlığı (gr)	1777,22 ± 431,79	1775,93 ± 718,58	0,95	0,007
5.dk APGAR skoru	5,16 ± 1,15	6,43 ± 1,77	0,009	2,74

(p<0,05 ise anlamlı)

Klinik amnionit saptanan grup ile saptanmayan grupta yenidoğan ağırlığı açısından fark saptanmadı. Ancak 5.dk APGAR skoru, klinik amnionit saptanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (p=0,007).

Tablo 11: Hasta grubundaki olguların hematokrit, hemoglobin, trombosit sayılarına göre dağılımı

Hasta Grubu	Klinik Amnionit		p	t
	Var	Yok		
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD		
Hematokrit (%)	33,82 $\pm$ 3,46	33,68 $\pm$ 4,18	0,90	0,121
Hemoglobin (g/dL)	11,78 $\pm$ 1,13	11,66 $\pm$ 1,50	0,78	0,270
Trombosit (K/UL)	316833,3 $\pm$ 53986,11	266812,50 $\pm$ 91928,25	0,04	2,107
Beyaz Küre (K/UL)	16777,78 $\pm$ 5003,81	12150,31 $\pm$ 3380,74	<0,001	3,896

(p<0,05 ise anlamlı)

Klinik amnionit saptanan grupta beyaz küre ve trombosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). Hematokrit ve hemoglobin değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 12: Hasta grubundaki olguların CRP ve PCT düzeylerine göre değerlendirilmesi

Hasta Grubu	Klinik Amnionit		p	t
	Var	Yok		
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD		
CRP (mg/dL)	56,10 $\pm$ 70,16	8,16 $\pm$ 6,40	<0,001	3,868
PCT (ng/dL)	2,85 $\pm$ 2,01	0,22 $\pm$ 0,35	<0,001	7,256

(p<0,05 ise anlamlı)

Klinik amnionit saptanan grupta CRP düzeyi 56,10 $\pm$ 70,16 mg/dL PCT düzeyi 2,85 $\pm$ 2,01 ng/dL saptandı. Bu değerler klinik amnionit saptanmayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,001).

Tablo 13: Beyaz küre sayısı, prokalsitonin değeri ve C-Reaktif protein değeri arasındaki ilişki

	r_p	p
PCT-CRP	0,900	<0,001
CRP-WBC	0,559	<0,001
PCT-WBC	0,640	<0,001

r_p: Pearson Korelasyon Katsayısı, WBC: Beyaz Küre Sayısı (p<0,05 ise anlamlı)

Prokalsitonin ile beyaz küre sayısı ve C-Reaktif protein değerleri için korelasyon testi yapıldı. PCT ile CRP arasında %90 ve PCT ile WBC arasında %64'lük korelasyon saptandı ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo 14: Hasta grubundaki olguların, klinik amnionit ve idrarda lökosit bulunup bulunmayışına göre dağılımı

İdrarda Lökosit Varlığı	Klinik Amnionit				p
	Var		Yok		
	N	%	n	%	
Var	9	50,00	13	40,62	0,56
Yok	9	50,00	19	59,38	0,52
Toplam	18	100,00	32	100,00	

(p<0,05 ise anlamlı)

İdardaki lökosit varlığı ile klinik amnionit durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05)

TARTIŞMA

EMR insidansı %6-10 arasında olup olguların %80'i termde görülür. Preterm EMR, amniotik membranların 36.gebelik haftasından önce rüptüre olması olarak tanımlanmaktadır. Gebeliğin en sık komplikasyonudur ve yaklaşık preterm doğumların %30'unda görülmektedir. PEMR'li olgularda enfeksiyon, aktif doğum eylemi veya fetal distres olmadığında, yönetim izlem tedavisi şeklindedir (55).

Membran rüptürünün, membranda belli bir bölgede yapısal kollajenlerin bozulması ile zayıflama ve bu bölgeye lokalize etkilerin sonucu olduğu düşünülmektedir (56). Erken doğuma neden olan preterm EMR'nin patogenezi hala bilinmemektedir. Ancak birçok hipotez öne sürülmektedir. Bu faktörler maternal enfeksiyon, genetik predispozisyon, mekanik zarar, sigara, beslenme, vitamin yetersizlikleri ve plazminojen aktivasyonudur. İntrauterin enfeksiyon ve bunu takip eden inflamasyon sinerjistik olarak; mikrobial, konak infalamatuvar hücreler ve sitokinlerin kombine etkisi ile membranı zayıflatır (57).

34.haftada küçük gebeliklerdeki PEMR yönetimi antenatal kortikosteroid, antibiyoterapi ve izlem tedavisini kapsar (10). PEMR'de optimal izlem tedavisi koryoamnionitin erken saptanmasını gerektirir. Bu güne kadar genel kabul gören, subklinik intrauterin enfeksiyon tanısında kullanılabilecek sensitif ve spesifik bir test tanımlanmamıştır. Ancak vajinal sıvıda bakılan bazı biokimyasal maddelerin PEMR'li hastaların izleminde non-invazif test olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmadaki amaç, preterm EMR ile normal gebeler ve preterm EMR olgularında klinik amnionit saptananlar ile saptanmayan gruplardaki servikovajinal sekresyon PCT konsantrasyonlarını değerlendirmektir. Çalışmamızda PEMR olgularında PCT düzeyinin sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır, bu PEMR etyolojisindeki enfeksiyöz hipotezi desteklemektedir. Ayrıca WBC ve CRP düzeyide klinik amnionitis saptanan olgularda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Torbé ve ark.(54) 48 PEMR olgusu ile 30 term EMR olgusunda vajinal sıvıda PCT düzeyi ve PEMR olgularındaki PCT düzeyinin subklinik infeksiyonu öngörmedeki etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada hasta grubundaki olguların ortalama yaşı 27.8, gebelik haftası 30.8, servikal dilatasyon 1.9 cm, 5.dk APGAR skoru 8.5 ve ortalama PCT düzeyi 1.50 ng/ml iken bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama yaş 27.38, gebelik haftası 30.4 servikal

dilatasyon 1.61 cm, 5.dk APGAR skoru 5.98 ve PCT ise 1.17 ng/mL olarak bulunmuştur.(Tablo 3-4-10) Ayrıca yine bu çalışmada PEMR grubunda ortalama WBC 12450 K/UL ve ortalama CRP 8.0 mg/dL, bizim çalışmamızda ise ortalama WBC 13816.20, CRP 25.42 mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 4). Yine Torbé ve ark. (54) ‘nın yaptığı çalışmada PCT düzeyi ile intrauterin enfeksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da PCT düzeyi ile klinik amniotit saptanan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 12)

Torbé ve ark. (58) PEMR, EMR, erken gebelik ve term gebelikte maternal kanda PCT, CRP ve WBC düzeyini araştırmışlardır. PEMR ve EMR olgularında PCT ve CRP düzeyini erken gebelik dönemi ve term gebelik dönemindeki olgulara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da PEMR olgularında CRP ve WBC düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4).

Sheiner ve ark.(59) yaptıkları çalışmalarında gebelik boyunca asemptomatik piüri veya bakteriürinin preterm doğum ve PEMR ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da idrarda lökosit varlığı açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$) (Tablo 5).

Noor ve ark.(60) PEMR prevalansı ve perinatal sonuçların değerlendirildiği çalışmalarında, PEMR’nin preterm doğumun önemli bir nedeni olduğu ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara, düşük APGAR skoru ve fetal morbidite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da klinik amnionit saptanan grupta 5.dk APGAR skoru anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,009$) (Tablo 10)

Di Naro ve ark. (61) servikovajinal sıvıda, amniosentezde, maternal kanda ve kord kanında CRP düzeyini araştırmış ve vajinal sıvıdaki CRP düzeyi ile amniotik sıvı ve kord kanındaki CRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Ancak maternal kandaki CRP düzeyi ile anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda CRP düzeyi ile klinik amnionit arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 12)

Rizzo ve ark. (62), PEMR olgularında servikal sekresyonda ve amniosentez ile amnion sıvısında interlökin-6 düzeyini araştırmışlar ve amnion sıvı kültürü çalışmışlardır. Amniotik sıvı kültürü pozitif olan hastalarda interlökin 6 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Jun ve ark. (63) aynı şekilde servikovajinal sıvı ve amnion sıvısında interlökin-6 düzeyini

ölçmüş ve amnion sıvı kültürü çalışmışlar ve benzer olarak interlökin-6 düzeyini amnion kavitesine mikrobial invazyonla ilişkili saptamışlardır.

Tanaka ve ark.(64) 24 ile 41.gebelik haftaları arasındaki gebe hastalardan servikovajinal sıvıdan interlökin-1beta ve interlökin-8 çalışmışlar ve bu inflamatuvar belirteçlerin yüksekliğinin preterm doğum ve PEMR ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol grubu olgularında vajinal PCT düzeyi 0.05 ± 0.08 ng/dL olarak saptanmıştır. Bu değer PCT'nin bazal değerine çok yakındır. Çalışmamızda ayrıca klinik amnionit tespit edilen grupta PCT düzeyi ortalama 2.85 ± 2.01 ng/dL olarak bulunmuştur (Tablo 12). Bu da PCT değerindeki yükselmenin bize intrauterin enfeksiyon tanısı açısından yararlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda PCT ile CRP arasında PCT ile WBC'ye göre daha kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 13). Bu durum, WBC'nin gebelikte bazal değerinin yüksek olmasına bağlanmıştır.

Prokalsitonin, genarilize veya sistemik enfeksiyon tanısında yeni kullanılmaya başlanan bir parametredir. Bu nedenle gebe kadınlardaki durumu hakkında yeterince açık bilgi yoktur.

Çalışmamızın sonucunda; diğer bir ifade ile EMR olgularında intrauterin enfeksiyon varlığında, servikovajinal sekresyonda prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuş olup bu bulgu klinik koryoamnionitis gelişme riski ile korelasyon göstermektedir. PEMR'nin enfeksiyöz etyolojisi düşünüldüğünde EMR sonrası vajinal sekresyondaki PCT düzeyinin şüpheli intrauterin enfeksiyon tanısında yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

SONUC

Erken membran rüptürü tüm gebeliklerin % 5- 10'unda görülen maternal ve perinatal morbiditeye neden olan önemli bir obstetrik sorundur. EMR ve prematür erken membran rüptürü (PEMR) olan hastaların yönetimi pahalıdır ve klinisyen için önemli bir perinatal ikilemdir. Bir yandan fetusun yaşatılabilirliğini arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer yandan EMR'nin getirdiği; preterm doğum, fetal distres, kord prolapsusu, ablasyo plasenta, fetal ve maternal enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

EMR sonrası uygulanacak olan takip ve tedavisinde gelişebilecek koryoamnionitin tespiti önemlidir. Çünkü koryoamnionit yüksek maternal ve perinatal mortalite ile ilişkilidir. Prokalsitonin yeni kullanıma girmiş inflamatuvar bir belirteçtir. Biz çalışmamızda hem EMR olgularında hem de klinik olarak koryoamnionit gelişen olgularda prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu durum EMR nin etyolojisinde inflamasyonun önemini göstermektedir. Ayrıca koryoamnionit gelişimi ile prokalsitonin düzeyi arasında ilişki saptanmıştır.

Sonuç olarak EMR olgularında koryoamnionitin erken tespit edilmesi önemlidir. Bu tür olgularda servikovajinal sekresyondaki prokalsitonin düzeyinin yükselmesi, koryoamnionit gelişme riski ile ilişkilidir.

ÖZET

Erken membran rüptürü (EMR) tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmektedir. EMR neonatal yoğun bakım birimine kabul edilmeyi gerektiren prematüre doğum ve neonatal komplikasyonlar ile birleşik tek ve en yaygın teşhistir. Yine maternal ve fetal enfeksiyon, fetusta pulmoner hipoplazi, kord prolapsusu, fetal deformite gelişimi ve postnatal endometritis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. PEMR %20-50 oranında erken doğumla ilişkili olduğu için prematüriteden kaynaklanan neonatal sonuçlardan da sorumludur.

Bu çalışmada yeni bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılmaya başlanan prokalsitonin molekülünün EMR'li hastaların servikovajinal sekresyondaki düzeyinin klinik önemini belirlemek amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Eylül 2008 ile Eylül 2009 tarihleri arasında başvuran 100 gebe üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın yürütülmesinde 50 gebeden oluşan hasta grubu ile 50 gebeden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Hasta grubu 24-36 hafta arasında gebeliği bulunan ve geleneksel yöntemlerle PEMR teşhisi konan gebelerden, kontrol grubu 20-37.haftalar arası gebeliği bulunan rutin kontrol amaçlı başvuran gebelerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda hemogram tetkiki, ultrasonografi, idrar tetkiki, CRP ve servikovajinal sekresyonda PCT düzeyi, çalışıldı.

Hasta grubunda CRP 25.42 mg/dL PCT 1.17 ng/dL kontrol grubunda CRP 6.22 mg/dL PCT düzeyi 0.05 ng/dL olarak saptandı. Bu değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Klinik amnionit tespit edilen olgularda CRP 56.10 mg/dL, PCT 2.85 ng/dL olarak saptandı. Bu değerler klinik amnionit saptanmayan gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

Prokalsitonin genarilize veya sistemik enfeksiyon tanısında yeni kullanılmaya başlanan bir parametredir. Bu nedenle gebe kadınlardaki durumu hakkında yeterli bilgi yoktur. PEMR'nin infeksiyöz etyolojisi düşünüldüğünde şüpheli intrauterin enfeksiyonlarda vajinal sekresyondaki PCT düzeyi yüksek olarak saptanmaktadır.

Sonuç olarak EMR de izlmede ve intrauterin enfeksiyon gelişme riski açısından servikovajinal sekresyondaki PCT düzeyi önemlidir ve EMR'nin konservatif tedavisinde takipte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Prokalsitonin, Erken Membran Rüptürü, CRP

SUMMARY

Premature rupture of membrans (PROM), seen in 5-10 % of all pregnancies. PROM, is the most and unique diagnose that causes premature birth and intensive care unit. Also, the infection in mother and fetus has been found to be related with pulmonary hypoplasia ,umbilical cord prolapsed, fetal anomalies and postnatal endometriosis. Because PPRM is related with preterm birth with 20-50%, was also related from the neonatal outcomes of prematurity.

We aimed to assess the clinical value of procalcitonin level in servicovaginal secretions, which is a new inflammatory marker, in PPRM, at this study.

This study was performed in Dicle University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, between September 2008 to September 2009, on 100 pregnant women. The approval of the cases has been taken about the study. The cases divided into two groups as patient group (n:50) and control group (n:50). Patients group were between 24-36 weeks of pregnancy and these women from traditional methods laid PPRM diagnosis, control group of pregnancies among 20-37 gestational week which was composed of pregnant women who were admitted for routine control. Hemogram, ultrasonographic evaluation, urine examination, CRP and servicovaginal PCT levels were studied.

In the patient group, CRP 25.42 mg / dl PCT 1.17 ng / dl and in the control group, CRP 6.22 mg / dl PCT level of 0.05 ng / dL were detected. Significant differences between these values were determined. Clinical cases detected amnionit CRP 56.10 mg / dl and PCT 2.85 ng/dL were detected. These values significantly higher than the clinical group was amnionitis not detected.

Procalcitonin is new parameter which was used in the diagnosis of systemic or genarilize infection. Therefore there is no much information about the situation of PCT in pregnant women. Considering the etiology of infectious in PPRM when suspected for intrauterine infection in PPRM cases servicovaginal PCT levels were found highly.

In conclusion, servicovaginal secretion PCT levels can be used in fallow up of conservative manegment at PPRM for growth intrauterine infection risks.

Key Words: Procalcitonin, Prematur Rupture of Membranes, CRP

KAYNAKLAR

1. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. Clin Perinatol 2001; 28(4):761-81.
2. Ferguson SE, Smith GN, Salenieks ME, Windrim R, Walker MC. Premature rupture of the fetal membranes: Nutritional and Socioeconomic Factors. Obstet Gynecol 2002; 100: 1250-6.
3. Philipson EH, Hoffman DS, Hansen GO, Ingardia CJ. Preterm premature rupture of membranes: experience with latent periods in excess of seven days. Am J Perinatol 1994; 11:416-19.
4. 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. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 2000;183:738-45.
5. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL Obstetrics; Normal and problem pregnancies. Third Edition:743-820;1996.
6. Kişnişçi, Gökşin, Durukan, Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.1481-1489, 1996.
7. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Seventy Edition: 305-316,1994.
8. De Cherney AH, Pernoll ML. Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Eight Edition:336-338,1994.
9. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Obstet Gynecol Surv. 2004 Sep;59(9):669-89. Review.
10. Mercer BM Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management Clin Perinatol. 2004 Dec;31(4):765-82.
11. Mercer B, Arheart K. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Lancet 1995;346:1271 –9.
12. Johnson JWC, Egerman RS, Moorhead J. Cases with ruptured membranes that breech. Q Am J Obstet Gynecol 1990;163:1024 – 32.
13. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;19:339–51.

14. Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319:972– 8.
15. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992;79:75 –80.
16. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):178–93.
17. Nisell H, Hagskog K, Westgren M. Assessment of fetal fibronectin in cervical secretion in cases of equivocal rupture of the membranes at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:132–4.
18. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;26(107):37– 40.
19. Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-feto-protein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:456–9.
20. Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas PA. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid alpha-fetoprotein and placental lactogen. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31:133–41.
21. 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.
22. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1003 –7.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002;100(6):1405– 12.
24. Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2):477– 83.
25. Quintero RA. New horizons in the treatment of preterm premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:861– 75.

26. National Institute of Health. NIH Consensus Development Conference Statement: Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28–March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:246– 52.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002;99:871– 3.
28. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of Ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol* 1995;86:392– 5.
29. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, Delport SD, Macdonald AP, Norman K, et al. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes—a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Dexiprom Study Group. *S Afr Med J* 1999; 89:865– 70.
30. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131–9.
31. Mercer B, Miodovnik M, Thurnau G, Goldenberg R, Das A, Merenstein G, et al, and the NICHD-MFMU Network. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:989– 95.
32. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, Oracle Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001;357:979– 88.
33. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, Moore JA, Evans AT, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1413–6.
34. Segel SY, Miles AM, Clothier B, Parry S, Macones GA. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(3):799–802.
35. 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– 93.
36. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998;7:8–12.

37. Blickstein J, Katz Z, Lancet M, Molgilner BM. The outcome of pregnancies complicated by preterm rupture of the membranes with and without cerclage. *Int J Obstet Gynecol* 1989;28: 237– 42.
38. Yeast JD, Garite TJ. The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:106– 10.
39. Ludmir J, Bader T, Chen L, Lindenbaum C, Wong G. Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1994;84: 823– 6.
40. Jenkins TM, Berghella V, Shlossman PA, McIntyre CJ, Maas BD, Pollock MA, et al. Timing of cerclage removal after preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:847– 52.
41. Naef III RW, Allbert JR, Ross EL, Weber BM, Martin RW, Morrison JC. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:126– 30.
42. Shaver DC, Spinnato JA, Whybrew D, Williams WK, Anderson GD. Comparison of phospholipids in vaginal and amniocentesis specimens of patients with premature rupture of membranes *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:454.
43. Estol PC, Poseiro JJ, Schwarcz R. Phosphatidylglycerol determination in the amniotic fluid from a PAD placed over the vulva: a method for diagnosis of fetal lung maturity in cases of premature ruptured membranes. *J Perinat Med* 1992;20:65.
44. Edwards RK, Duff P, Ross KC. Amniotic fluid indices of fetal pulmonary maturity with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2000;96:102.
45. Mercer BM, Crocker L, Boe N, Sibai B. Induction versus expectant management in PROM with mature amniotic fluid at 32–36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;82: 775– 82.
46. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calsitonin: Structure, Molecular Biology, and Actions. *Principles of Bone Biology*. Academic press inc.1996;471-4.
47. Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.
48. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20: 1-9.

49. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.
50. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-8.
51. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 1.
52. Müller B, Becker KL, Schachinger H et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28: 977-7.
53. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, Schuttler J. Procalcitonin—A marker or modulator of the acute immune response. *Intens Care Med* 1996; 22 (Suppl1): 14.
54. Torbé A, Czajka R Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Oct;31(5):464-70.
55. McCaul JF, Rogers LW, Perry KG Jr, Martin RW, Allbert JR, Morrison JC. Premature rupture of membranes at term with an unfavorable cervix: Comparison of expectant management, vaginal prostaglandin, and oxytocin induction. *South Med J* 1997; 80: 1229–33.
56. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183: 914–20.
57. Draper D, McGregor J, Hall J et al. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1506-12.
58. Torbé A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:35782.
59. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 May;22(5):423-7.
60. Noor S, Nazar AF, Bashir R, Sultana R Prevalance of PPRM and its outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007 Oct-Dec;19(4):14-7.
61. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L et al. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1072–9.
62. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in premature rupture of the membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 91–5.

63. Jun JK, Yoon BH, Romero R et al. Interleukin-6 determination in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 868–73
64. Tanaka Y, Narahara H, Takai N et al. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Sep;179(3 Pt 1):644-9