

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

**GEBELİKLERİ PRETERM PREMATÜR MEMBRAN
RÜPTÜRÜ OLAN HASTALARDA FETAL
INFLAMATUAR YANIT SENDROMUN ÖN
GÖRÜLMESİNDE KORDON KANI VE MATERNAL
SERUM IL-6, CRP DEĞERLERİ, ULTRASONOGRAFİK
FETAL TİMUS BOYUT ÖLÇÜMLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DONA İBRAGİMOVA

DANIŞMAN

PROF. DR. M.SAİT YÜCEBİLGİN

İZMİR-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. FETAL MEMBRANLAR VE AMNİYON SIVISI... ..	4
2.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ.....	5
2.2.1.ETİYOLOJİ.....	5
2.3. PRETERM PREMATUR MEMBRAN RÜPTÜRÜ	8
2.3.1. TANI.....	8
2.3.2. PRETERM EMR'DE TEDAVİ	11
2.3.3.PRETERM EMR'DE ANTENATAL KORTİKOSTEROİD KULLANIMI	15
2.3.4.PRETERM EMR'DE TOKOLİZ.....	16
2.3.5.GRUP B BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOK KEMOPROFİLAKSİSİ.....	16
2.4.KORYOAMNİYONİT	18
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	19
2.4.2. MEKANİZMA VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR.....	19
2.4.3. TANI.....	21
2.4.4. MATERNAL KOMPLİKASYONLAR.....	22
2.4.5. FETAL –NEONATAL KOMPLİKASYONLAR	22
2.4.6. YÖNETİM VE ÖNLEM	23
2.5. C-REAKTİF PROTEİN(CRP).....	24
2.6. IL-6.....	26

2.6.1. IL-6'NIN BİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	26
2.6.1.1. İMMUN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	26
2.6.1.2. HEMATOPOEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	26
2.6.1.3. AKUT FAZ REAKSİYONLARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	27
2.6.1.4. İNFLAMATUAR OLAYLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ.....	27
2.6.1.5. SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	27
2.6.1.6. DİĞER HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	28
2.7.TİMUS BEZİ	28
2.7 .1.TİMUS BEZİ ANATOMİSİ.....	28
2.7.2.TİMUS BEZİ FONKSİYONU	29
3. MATERYAL METOD(GEREÇ VE YÖNTEMLER).....	31
3.1.ÇALIŞMANIN EVRENİ VE ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	31
3.2. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ.....	32
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

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.M.Sait Yücebilgin'e teşekkür ederim .

Tez çalışmamda katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Eser Sözmen'e 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 değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal Öztekin, Prof. Dr. Gürsen Gündem, Prof. Dr. Teksin Çırpan, Doç. Dr. M. Coşan Terek, Doç. Dr. A. Mete Ergenoğlu, Doç. Dr. A.Özgür Yeniel, klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Ali Akdemir, Uzm. Dr. Levent Akman, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili ailem ve her zaman yanımda olan ve beni her zaman destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Fehim Kenan'a çok teşekkür ederim.

Dr. Dona İbragimova

GEBELİKLERİ PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLAN
HASTALARDA FETAL INFLAMATUAR YANIT SENDROMUN ÖN
GÖRÜLMESİNDE KORDON KANI ve MATERNAL SERUM IL-6, CRP
DEĞERLERİ, ULTRASONOGRAFİK FETAL TİMUS BOYUT
ÖLÇÜMLERİ.

ÖZET:

Amaç: Preterm prematür membran rüptürü tanılı hastalarda maternal serum, fetal kord kanı IL6, CRP değerleri ve fetal timus bezi ölçümelerini kullanarak fetal inflammatuar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik. Preterm erken membran rüptürü tanılı olgularda fetal inflammatuar yanıt sendromlu fetüslerin antenatal tanınmasını maternal kandan IL-6 ,CRP ve fetal timus ölçümü ile non invaziv yapılabilmesini sağlamak ve böylece güvenli doğum zamanlamasını belirlemek.

Yöntem: Çalışmaya Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Gebe Polikliniği ve Doğumhane'ye haziran 2014 - aralık 2014 tarihleri arasında su gelişi şikayeti ile başvuran 46 hasta ve su gelişi şikayeti olmayan kontrol grubu 36 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18-40 yaş arası, gebeliğin 24-34 hafta arasında servikal açıklık göz önüne alınmadan amnion mayi gelişi nedeniyle Preterm Prematür Erken Membran Rüptürü tanısıyla ve 24-34 hafta arası Preterm Prematür Erken Membran Rüptürü tanısı olmayan kontrol grubu gebeler dahil edildi. Saptanmış fetal anomali, servikal yetmezlik tanısı, saptanmış uterin anomali, çoğul gebelik, sistemik hastalık varlığı ve çalışmada yer almak istemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda Preterm EMR grubunda IL-6 değeri, CRP(anne doğum öncesi, kordon kanı) değeri ve fetal timus bezi hipoplazisi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti bulunmuştu. Timus Hipoplazi olan grupta fetal kordon kanı ,anne doğum sonrası CRP oranı hipoplazi olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı. Timus hipoplazi olan grupta IL-6 oranı anlamlı farklılık göstermemişti.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada,literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik gösterecek şekilde fetal inflamasyonyanıt sendromlu (funisit, artmış kord IL-6, CRPseviyesi, timus involusyonu), timus bezi hipoplazi olan fetüslerde IL -6 anlamlı olar yüksek saptanmıştı ,bizim çalışmamızda bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.Fetal inflamatuvar yanıt sendromunda IL -6 ve timus bezi hipoplazi patofizyolojinin rolünü belirlemek için daha geniş serilerde, ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KISALTMALAR

EMR	: Erken Membran Rüptürü
pEMR	: Preterm Erken Membran Rüptürü
PROM	: Preterm Erken Membran Rüptürü
PPROM	: Preterm Prematür Membran Rüptürü
CRP	: C- Reaktif Protein
BK	: Beyaz Küre
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
��AE	: ��ntraamniotik enfeksiyon
IL	: Interleukin
TNF	: Tumor Necrosis Factor
MMP	: Matrix metalloproteinase
PTB	: Preterm birth
LBP	: Lipopolisakkarit binding protein
SOD	: Süperoksid dismutaz
D��C	: Dissemine intravasküler koagülasyon
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
H2O2	: Hidrojen peroksit
FIRS	: Fetal ��nflamatuar Response Sendromu
IUGG	: ��ntrauterin gelişme geriliği
SIRS	: Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
IVH	: ��ntraventrik��ler Hemoraji
NEC	: Nekrotizan Enterokolit

PVL	: Kistik Periventriküler Lökmalazi
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
FICS	: Fetal Enflamatuar yanıt sendromu
USG	: Ultrasonografi

1-GİRİŞ VE AMAÇ

GİRİŞ

Preterm eylem ve doğum, tıp ve teknolojideki gelişmelere karşın çağdaş obstetride halen güncelliğini korumakta ve perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir. Çağdaş obstetrik anlayışının gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranında azalma meydana geldiği halde preterm eylem tedavisi için bugüne kadar geliştirilen tedavi yöntemleri ile preterm doğum ve preterm erken membran rüptürü insidansı azaltılamamıştır. Bu nedenle erken doğuma bağlı morbidite ve mortalite insidansında göreceli bir artış meydana gelmiştir (27). Preterm eylem sonucu doğan bebeklere ait mortalite oranı konjenital anomaliler dışlandığında, perinatal ölümlerin %85'ini oluşturmaktadır (13). Preterm doğumların %80'i spontan preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü (PEMR) nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümün nedenini maternal ve fetal sorunlar oluşturmaktadır (26,26). Son yıllarda yapılan çalışmalar, preterm eylemin etiyolojisinde enfeksiyonun yerini desteklemektedir. Plasental zarlarda subklinik enfeksiyonun; koryoamniyal zarlar açılmadan önce ve sonra oluşan koryoamnionitisin ve histolojik enfeksiyonun etiyolojideki rolü giderek ağırlık kazanmaktadır (25,28,29). Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarında, termde doğum yapan gebelere oranla 2-4 kat sıklıkta mikroorganizmalar izole edilmiştir (25). Histolojik koryoamnionitise ise preterm doğum yapan gebelerin %9-14'ünde, term doğum yapan gebelerin %4-16'sında rastlanmaktadır. Preterm eylem ve enfeksiyon arasında bir korelasyon bulunmakla beraber bu iki bulgu her zaman birlikte görülmemektedir. Preterm eylem ile beraber subklinik enfeksiyonun saptanması halinde, bu olguların tedaviye dirençli olduğu ve eylemin sıklıkla preterm doğum ile sonuçlandığı saptanmıştır (25).

Gebelerin %2-3'ünde amnion kesesinin açılması 37 gebelik haftasından önce olmakta ve bu da anne ve fetüste enfeksiyona neden olabilmektedir. Geleneksel tanı yöntemleri yüksek yanlış negatif ve pozitif hıza sahiptir. Ayrıca bu yöntemler kişisel tahmin ve deneyime bağlı olup invaziv yöntemlerdir (11,12). Çalışmalar, spontan preterm doğumu tahmin etmeye yararlı olduğu ileri sürülen servikovajinal fetal fibronektin, serviksin transvajinal ultrasonografik

ölçümü ve bakteriyal vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan ve dolaylı tanınması gibi özellikli tekniklere yönelmiştir (8,13,14,15,16). Amnion sıvısının amniosentezle alınıp mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır ancak bu işlemin invaziv olması ve sonuçlarının geç çıkması sık kullanılmasını engellemektedir (17). Son zamanlarda diğer amnion sıvısı testleri; gram boyama, katalaz aktivitesi, limulus amebocyte lysate, lokositesteraz, lokoatraktan aktivitesi, glukoz, lökosit ve interlökin 6 bakılması, intrauterin enfeksiyon riski yüksek gebelere önerilmektedir (7,13,17).

Enfeksiyonun önemli bir göstergesi olan lökosit sayısı, gebelikte arttığından ve stres, fiziksel aktivite gibi faktörlerden etkilendiğinden, preterm eylemde enfeksiyon gösterme açısından güvenilir bir test değildir. Yine enfeksiyonu gösteren klinik bir bulgu olan ateş, enfeksiyonun ileri evresinde yükselmektedir (3,4,25,29).

Koryoamnionitlerin önemli bir bölümü antenatal dönemde belirti vermez. Ancak ciddi vakalarda ateş, lökositoz, artmış CRP düzeyi gibi sistemik veya vajinal akıntı, uterus hassasiyeti gibi lokal belirtiler ortaya çıkabilmektedir (1). Koryoamnionitte, fetal inflamasyon bulgularının olması funisit, artmış kord IL-6, CRP seviyesi, timus involusyonu inflamasyonun fetüs açısından daha ciddi bir seviyede olduğunu göstermektedir (5). Çeşitli timüs patolojilerinin prenatal dönemde tespit edilebilmesi için yapılan timüs ölçümlerinin, intrauterin enfeksiyonların erken tespitinde de kullanılabileceği öne sürülmektedir çünkü timüsün intrauterin enfeksiyonda klinik ve laboratuvar parametrelerinden çok daha önce involüsyona uğradığı gösterilmiştir. Koryoamnionit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FİCS) olarak isimlendirilir. FİCS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immun sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur. Esas olarak kordosentezle alınan örneklerde fetal venöz plazma IL-6, CRP seviyelerinin yükselmesi olarak tanımlanmıştır (116). FİCS preterm eylemdeki veya PROM'lu kadınların bir kısmında mevcuttur. FİCS'in tokolize cevapsızlıkla ve multisistem tutulumuna ek olarak PVL, serebral palsy, fetal sepsis, fetal kardiyak disfonksiyonu, hipotiroidi,

prematüre reti-noropatisi (ROP) ve BPD gibi fetal-neonatal morbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (122).

Obstetri’de preterm prematür membran rüptürü ile hospitalize edilen hastalarda beyaz küre sayımı, CRP gibi yangı belirteçleri taranarak, preterm eylemi tetikleyen durumun yangı olup olmadığı ve gerekliyse antibiyoterapiyle olası maternal ve fetal komplikasyonlardan uzak durmak amaçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda Preterm prematür membran rüptürü tanılı hastalarda maternal serum, fetal kord kanı IL6, CRP değerleri ve fetal timus bezi ölçümelerini kullanarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik. Preterm erken membran rüptürü tanılı olgularda fetal inflamatuvar yanıt sendromlu fetüslerin antenatal tanınmasını maternal kandan fetal timus ölçümü ile non invaziv yapılabilmesini sağlamak ve böylece güvenli doğum zamanlamasını belirlemek.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL MEMBRANLAR

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetüsü tamamen çevirir. Membranlar, ince ve içte olan amnion (0.02-0.5 mm), kalın ve dışta olan koriondan oluşmuştur. Bu iki membran arasında amnionun rejenerasyonu için gerekli olan kollajenden zengin bağ dokusu vardır.Korionu yapan hücreler, blastosist oluşumunun hemen ardından belirir, amnion ise 7-8.günlerde, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde ortaya çıkar. Amnion ve korion, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi, gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır. 28. gebelik haftasından sonra amnion tek katlı kubiodal hücreden oluşur, korion ise 4-6 sıralı poligonal hücrelerden oluşmuştur (3,4). Amnion koriona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir ve ikisi birlikte daha fazla basınca karşı koyarlar.Gebelik ilerledikçe zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur.Gebelik ilerledikçe kollajen içeriği azalır.Serviks kapalı iken zarların yırtılması için gerekli olan basınç,servikal açıklık 3-4cm olduktan sonraki zarların yırtılması için gereken basınçtan azdır (2,3,4).

Amnion ve korion membranları ile çevrelenmiş olan amnion sıvısı fetüsün normal işlevleri, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortamı yaratır. Kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniotik sıvı ayrıca fetüsün solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetüsün travmalardan korunmasını sağlar. Amniotik sıvı, membranlar ile fetüsü vajen ve serviksten ulaşılacak mikroorganizmalardan korur. Membranlar, aynı zamanda prostaglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidlerin deposudur (2,3,4).

2.2 ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ(EMR)

Erken membran rüptürü (EMR) veya amniorheksis fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amnion sıvısının akmasıdır, böylece fetüs ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37 gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm erken membran rüptürü (PEMR) denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PEMR ve EMR benzemektedir ama PEMR'de membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koriodesidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir (2,3,4,19). Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır.Bu süre EMR'de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Termde eylem, membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50'sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (2,4).

2.2.1 ETYOLOJİ

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 (2,3,4,6,7,23). Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR'nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir (2). 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 (2,3).

- **Enfeksiyon:**

PEMR'de en önemli nedenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. İltihabi olaylar membranlar zayıflatır ve rüptüre neden olur. PEMR ve preterm

doğumun büyük kısmında amniotik sıvıda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir. Prematurite ile ilişki kurulan mikroorganizmalar Neisseria gonorrhea, B grubu streptokoklar, Bakteriodes türleri ve diğer anaeroblar, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis ve Mycoplazmalardır (3,4,11,22). Birçok çalışmada bakteriyel vajinozis ile preterm doğum ve EMR arasında ilişki bulunmuştur (1,3).

PEMR'de, olasılıkla asendan enfeksiyonla bakterilerin içerdikleri kollegenaz enzimi, membran kollegenaz aktivitesine ve dayanıklılığına etki ederek membran rüptürüne neden olmaktadır. Bu, özellikle B grubu Streptokoklar, S.aureus ve Bakteriodes türleri için geçerlidir (2,3,4). 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 (7,24). 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 (3,4).

- **Vajinal pH:**

EMR ile ilgili görülen N.gonorrhea, 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 (1,4,12,14,20).

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

Kötü beslenmede membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar (6,10,19). 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 (3,4,6,17,21).

- **Sigara ve kanama:**

Sigara içen kadınlarda EMR ve PEMR daha sık görülmektedir. Bu doza bağımlı olup 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır (3). Sigara gebenin beslenmesini olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immunitiyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin vazokonstriksiyon neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34 gebelik haftasından önce EMR, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder (3,4,6,8). Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebelerde sigara içimi de varsa PEMR riski artmaktadır (3,4).

- **Servikal yetmezlik:**

Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vajinal bakteri ile ilişkili olurlar. Böylece enfeksiyon ve PEMR riski artar. Ayrıca serklaj sonrası EMR görülebilir. Özellikle acil yapılan serklajda, korioamnionitis ve PEMR riski artmaktadır (3,4). İkinci trimesterde serviksin transvajinal USG ile değerlendirildiği ve servikal uzunluğun <25mm olduğu olgularda, preterm doğum ve EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir (3,12,15,16).

- **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 (4).

- **Koitus:**

Koitus ile EMR ve PEMR arasında kesin neden-sonuç ilişkisi gösterilememiştir (4,6,8).

2.3.PRETERM PREMATUR MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.3.1 TANI

Öyküdeki, vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, %90 olguda EMR'yi belirtir ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. Ancak aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırma, servikal ve vajinal bol akıntı ile de oluşabileceği de unutulmamalıdır. Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vajinal muayenede vajen arka fornikte sıvı biriktiği görülür. Ancak EMR, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsalva manevrası yapılırsa servikal kanaldan vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır ama çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (3,4,10,19). Serviksin dijital muayenesi, PEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır.

Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayyenin bile, amnionitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir (3).

EMR tanısı, her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle pek çok test geliştirilmiştir. 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 kağıtları kullanılabilir. Bugün yeğlenen, nitrazin kağıtlarıdır. Kağıtlara sodiumdinitrophenylozanaphthol 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 (2,3,4,11). Amniotik sıvının kristalizasyonu da EMR tanısında kullanılabilir. Vajen arka fornikten 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 (2,3,4,11). İntraamniotik boyama testleri ise fetusu boyamaları, mekonyumu maskelemeleri ve fetuse zararlı etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Çoęunlukla indigo carmine amniosentez yolu ile verilip transservikal boyanma izlenir. Metilen mavisi yeni doğanda hemolitik anemi ve hiperbilirubinemi yaptığı için kullanılmaz (3,4). 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 (3). Normalde vajen sıvısında bulunmayıp amnion sıvısında bulunan maddelerden prolaktin, di amino-oksidad, AFP ve fibronektinin, vajen sıvısında saptanması ile EMR tanısı konulabilir (3,4,11). Yapılan bir çalışmada, özellikle AFP için geliştirilen anti AFP monoklonal antikor kitleri ile EMR tanısında duyarlılık %98, nitrazinde %77, feringde %62 bulunmuştur. AFP testi, kandan etkilenmekte ancak idrar ve semenden etkilenmemektedir (11). PPRM 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. IGFPB-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 (30,31,32,33).

IGFPB-1, fetal KC ve desidua tarafından üretilen 28kDA da bir proteindir. IGFPB-1, amniotik sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur, seminal sıvı plazma, idrar ve maternal kanda yoktur (32).

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 mikro yırtıklar tanı koymaya yardım

edecek kadar sensitiftir. Bu test klinik kullanımında 10 yıldan fazladır genişçe yer almaktadır (29).

Kullanımı giderek artmakta olan diğer bir tanısal test “Amnisure” (Amnisure International LLC, Cambridge, MA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış, kullanımı kolay, spekulum muayenesi gerektirmedüğinden minimal invazif ve oldukça hızlıdır. Yatak başı uygulanabilen ve yaklaşık 5-10 dakikada sonuç veren bu test, amnion sıvısında yüksek düzeyde (2000-25000 ng/mL), maternal kanda ise düşük konsantrasyonlarda (5-25 ng/mL) bulunan, 34-kDa ağırlığındaki plasental alfa mikroglobulin-1’i servikovaginal sekresyonda saptamaya yöneliktir. Normalde servikovaginal 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 (34). 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 (33,34). Zamanla bu gibi non-invazif testler, geleneksel klinik değerlendirme ve amnion-boya testinin yerini alabilir (31,33).

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-carmine 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 çalışmlar sonucu ortaya konmuştur (34).

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 (36).

PPROM olgularında başlangıçta tanının konfirmasyonuna odaklanılmalı, gestasyonel yaş doğrulanarak fetal iyilik hali dökümante edilmelidir. Doğum yöntemine karar verirken, gestasyonel yaş, prezentasyon ve servikal muayene göz önünde bulundurulmalıdır (48). İntra-amniotik enfeksiyon (koryoamnionit), güven vermeyen fetal iyilik hali testleri, ve aktif doğum eyleminin başlaması ppromda izlem yaklaşımı için kesin kontrendikasyon olarak sıralanabilir.

Koryoamnionitin klinik tanısı, fetal taşikardi, maternal taşikardi, maternal ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ve/veya uterin hassasiyetin varlığı ile konur. Steril spekulum muayenesinde servikal ostiumdan püy niteliğinde sıvı sızıntısı da tanıyı konfirme eder. Amnion sıvısında artmış beyaz küre, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH), azalmış glikoz seviyesi ile direkt ve kesin tanıya götürecek olan pozitif gram boyama veya amnion sıvı kültürü incelemeleri için amniosentez yapılabilir. Ancak amniosentez ile tanı preterm EMR ile başvuran her kadında standart prosedür olarak kabul edilmemektedir. Uygun gestasyonel haftalarda (>34 hafta) izleme devam edilmesi, asendan enfeksiyon riski, prematüriteye bağlı komplikasyon oranlarının düşük olması ve antenatal kortikosteroid kullanımının kanıtlanmış faydasının olmaması nedeniyle rölatif olarak kontrendike kabul edilebilir. Halen preterm EMR tedavisinde görüş birliğine varılamamış birçok konu bulunmaktadır (36).

Genel kural olarak preterm EMR nedeniyle izlem yaklaşımı uygulanan gebeler, oluşacak enfeksiyon, kord prolapsusu, umbilikal kord kompresyonu ve plasenta ablasyonu gibi komplikasyonlar öngörülelemeyeceği için mutlaka hospitalize edilmelidir (37). Genellikle, amnion sıvı birikimini ve uteroplental perfüzyonu sağlayabilmek için cinsel ilişki yasağı, vaginal duş ve tampon yasağı ile birlikte modifiye yatak istirahatı önerilir. Seçilmiş vakalarda (72 saat boyunca stabil seyretmiş, hastaneye yakın yerde yaşayan, günde iki kez ateşini ölçecek, haftalık kontrollere gelebilecek, yatak istirahatı 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 (37,38).

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

36. Gebelik Haftasından Sonra Meydana Gelen EMR’ye Yaklaşım

36. gebelik haftasından sonra meydana gelen EMR’de genel yaklaşım >3 cm servikal dilatasyon, koryoamnionit şüphesi, vajende grup B streptokok kolonizasyonun varlığı, non reaktif NST veya kötübiyofizik 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 (39). Prostaglandinlerle yapılan indüksiyonda, oksitosin indüksiyonuna oranla maternal komplikasyon sıklığı artmaksızın, sezaryen oranının daha azaldığını bildiren yayınlar mevcuttur (40).

32-36 Haftalar Arasındaki EMR’ye Yaklaşım

Bu haftalar arasında oluşan EMR’de şiddetli perinatal morbidite ve mortalite riski oldukça düşüktür. Bu olgularda fetal akciğer matürasyonunu

uyarmak için kortikosteroid yapılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. Bir çalışmada 34-36. gebelik haftaları arasında gelişen EMR'de konservatif tedavi ve agresif tedavi karşılaştırılmış ve konservatif tedavi grubunda amnionit riskinin arttığı (%16'ya karşı %2) ve maternal hospitalizasyon süresinin uzadığı (5,2 güne karşın 2,6 gün) saptanmıştır (41). Bu olgularda amnion sıvısının fetal pulmoner maturite tayini açısından değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla amnion sıvısında phosphatidil gliserol tayini, surfaktan/albümin 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 (42). 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 yeni doğan 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 korioamniotik klinik bulguları da gözden kaçırılmamalıdır(39, 42).

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 kısaldığı ancak amnionit riskinin arttığı bildirilmiştir (43). Yine de amniotik sıvı ölçümünün olgulara konservatif tedavi kararı verilmesinde prediktor olarak kullanılmaması önerilmektedir (44). Konservatif tedavi esnasında hastalar erken doğum bulguları, amnionit, kordkompresyonu, ablasyo plasenta ve fetal distress açısından dikkatle takip edilmelidir. Bu dönemde PEMR olgularında %32-76 oranında fetal distress geliştiği bildirilmiştir (45). Bu yüzden bu olgular yatak istirahatına alınmalı ve fetal iyilik hali günlük olarak değerlendirilmelidir. 38 °C veya üstü ateş, lökositoz, uterin hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi olması durumunda koryoamnionit düşünülmeli ve gebelik sonlandırılmalıdır. Şayet bulgular birbiri ile uyumsuz ise amniosentez ile amniotik 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 sonragebeliğin sonlandırılması en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir (39).

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 yeni doğanlarda motor gelişim problemleri, serebral palsi, kronik akciğer hastalıkları, hidrosefali ve mental retardasyon gibi ciddi problemlerin söz konusu olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle, bu şartları taşıyan bir olgu ile karşılaşıldığında aileye doğumun hemen yaptırılması ile konservatif tedavinin getirebileceği riskler açıkça

anlatılmalı ve ailenin de tercihi dikkate alınarak karar verilmelidir. Eğer aile gebeliğin sonlandırılmasını tercih ederse ya dilatasyon yapıldıktan sonra gebelik boşaltılmalı ya da prostaglandin ve oksitosin ile doğum indüklenmelidir (39).

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 amnion boya testi önerilir. Zaman içinde bu ortamda Amnio-boya test kullanımı yerini AmniSure ROM testi gibi testler değiştirebilir (34).

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 (47,48).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 (37,38).

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 nöro gelişimsel 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 (49,50).

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 (37,51).Preterm EMR'de tokolizin faydaları sınırlı olup ancak steroid tedavisini tamamlamakveya 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 endikasyonu mevcuttur; ilki perinatal GBS enfeksiyonunun önlenmesidir, ikinci endikasyonu 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 yanı sıra PEMR sonrası doğumu geciktirmektir (52).

Antepartum kullanımdan ziyade, intrapartum Grup B beta-hemolitik Streptokok (GBS) kemoprofilksisinin, erken dönem GBS'ye bağı neonatal sepsis ve mortalite insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken doğum tehdidi olan her gebede, son 5 hafta içersinde 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 (36). Antibiyotik başlama kararı bireyselleştirilmeli, hastanın birkaç gün içindeki doğurma olasılığı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi başlandıktan 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 asendan 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 (36).

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 (53,54,55).

Ampisilin özellikle grup B streptokoklar, birçok aerobik gram-negatif basiller ve bazı anaeroblar üzerine etkilidir. Azitromisin özellikle koryoamnionitinin önemli nedenlerinden olabilen genital mikoplazmaları hedef alır ve 1 gr. tek doz azitromisin neonatal konjunktivit ve pnömoninin önemli bir nedeni olan Chlamydia trachomatisi ekarte eder (55). Profilaktik antibiyotik kullanımının doğumu anlamlı olarak 48 saat ve 7 gün geciktirme, maternal enfeksiyon, koryoamnionitte azalma postpartum endometritte azalma, neonatal sepsis, intraventriculer hemoraji (İVK) ve pnömonide azalmayararları olduğu ortaya konmuştur (54,55,56). 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 (55,56). MFMU (Maternal Fetal Medicine Unit)'nin geniş çaplı bir çalışmasında RDS (respiratuar distres sendromu), koryoamnionit, neonatal sepsis ve neonatal pnömoni gibi olumsuz sonuçlarda antibiyotik grubunda anlamlı olarak azalma izlenmiştir (56). 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 (56). Bir antibiyotik rejiminin ilaç, doz, süre açısından diğerinden daha iyi olduğunu belirleyen yeterli çalışma yoktur fakat amoxicillin-clavulanate'ın yeni doğanda NEK (nekrotizan enterokolit) riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57).

2.4. KORYOAMNİONİT

Koryoamnionit (KA) veya intraamniotik enfeksiyon genellikle membran rüptürünün başlattığı ve asendan polimikrobiyal bakteriyel enfeksiyonun sebep olduğu korion 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 (59). Seyrek oranda da olsa hematogen yolla gerçekleşebilecek enfeksiyona sebep Listeria monocytogenestir (60). Koryoamnionitin tanımı ile ilgili literatürdeki karışıklık halen devam etmektedir. Patologlara göre KA plasentanın lökositik infiltrasyonu anlamına gelirken; klinisyenler için koryoamnionit, annenin, fetusun ve amniotik kavitenin klinik bulgular veren enfeksiyonunu ifade etmektedir. Şu da bir gerçektir ki plasental inflamasyonun histolojik bulguları ile enfeksiyonun klinik bulguları her zaman birliktelik göstermemektedir. Enfeksiyonun klinik işaretleri olmadan da plasental inflamasyon 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 popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Çalışmalara göre intraamniotik enfeksiyon tüm gebeliklerin %0.5 ile %10'unu, sadece term gebeliklerin ise %0.5-2'sini komplike etmektedir (61). Enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı %1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran %10'lara ulaşmaktadır (66).

İntraamniotik enfeksiyon, preterm EMR ve preterm doğuma neden olarak birçok prematüriteye bağlı komplikasyona yol açar. Ayrıca intraamniotik enfeksiyonun prematüre bebeklerde ve term bebeklerde serebral palsiye neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (67).

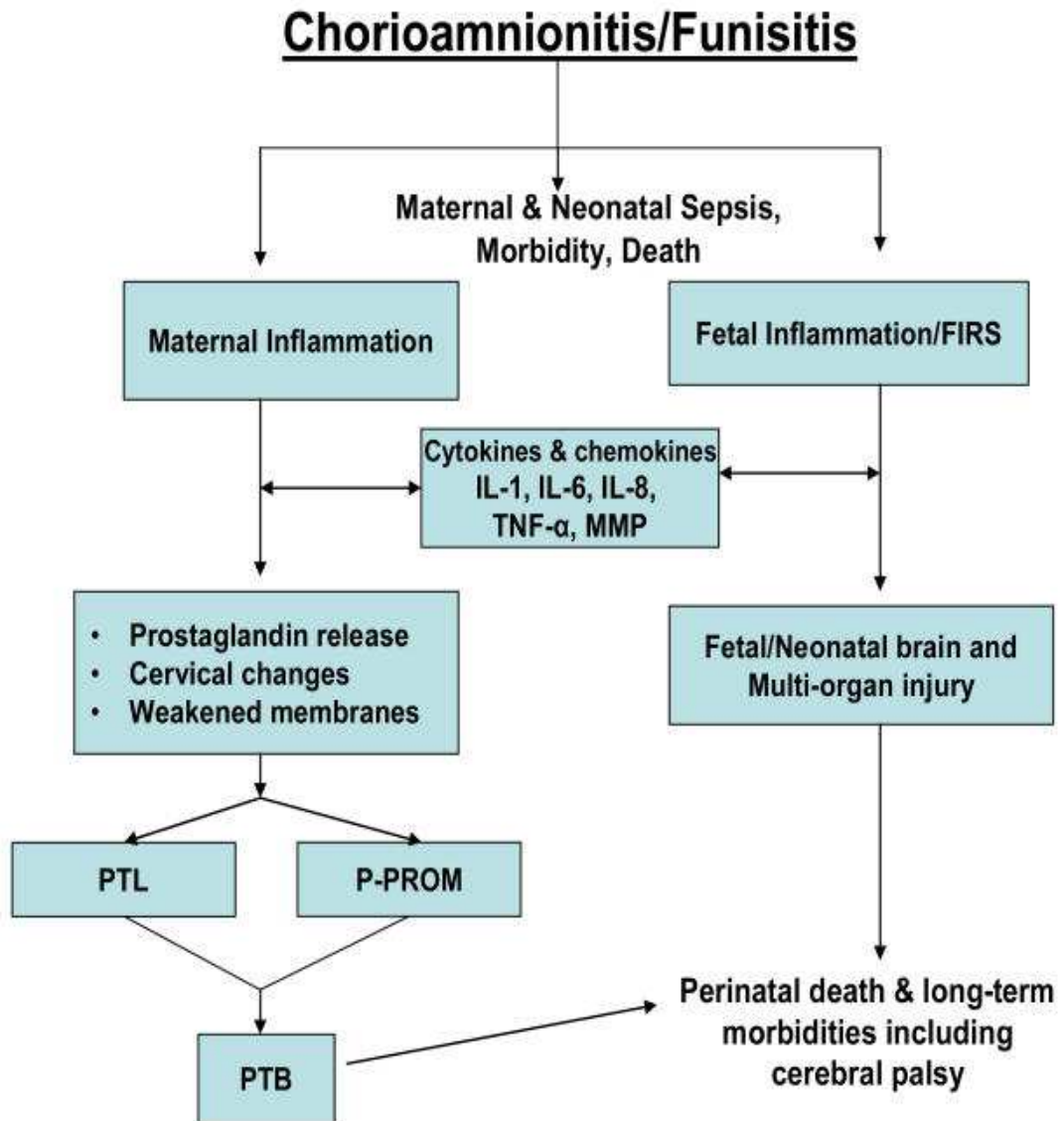
Koryoamnionitin risk faktörleri ile ilgili yayınlanmış bir çok çalışma vardır. Uzamış membran rüptürü, uzamış eylem, nulliparite, internal fetal monitarizasyon, multipl vaginal muayene, seksüel geçişli hastalıklar ve üreaplazmanın vaginal kolonizasyonu bu çalışmalardaki koryoamnionit için belirtilmiş risk faktörleridir (66).

2.4.2. MEKANİZMA VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Koryoamnionit tablosuna en sık sebep retrograd ya da alt genital sistemin asendan bakteriyal enfeksiyonudur. Hematojen, transplasental geçiş, amniosentez veya koryon villüs örnekleme sonrası iatrojenik enfeksiyöz nedenler daha az görülür (68).

Bakteriler uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, yeterli miktarda endotoksin salgıladıklarında maternal ve fetal

inflamasyon cevabını tetikleyerek membranların rüptürü, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara yol açarlar. Kısaca bu inflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriumdan ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar. İntraamniotik enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır (68,69,70).



Şekil 1: Koryoamnionitin patogenezi: Maternal ve Fetal Yanıt ve Komplikasyonlar

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 geliş parametrelerin en az ikisi ile konulmaktadır. Özellikle Membran rüptürü gibi koryoamnionit oluşumu için bir risk faktörünün varlığı tanıyı güçlendirir (70).

Koryoamnionitin tanısında kullanılabilecek laboratuvar testleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Klinik kullanımda yer alan maternal lökosit ($>12,000/\text{mm}^3$ veya $>15,000/\text{mm}^3$) 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 (70). 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 (71,72,73,74,75).

Amniosentez ile elde edilen amnion mayide bakılacak bazı parametreler (glikoz, IL-6, matrix metallaproteinaz, lökosit esteraz) koryoamnionit tanısında kullanılabilir. Amnion sıvı kültürü tanıda güvenilirdir. Fakat sonuçların elde edilmesi 3 gün kadar sürebileceğinden koryoamnionit tanısında kullanışlı değildir (70).

Histolojik koryoamnionit histopatolojik tanısı plasentanın amniotik membran ve koryonun akut histolojik değişiklikleri ve warton jeli ve umbilikal ven duvarındaki lökosit infiltrasyonu ile karakterize funnisit tablosunun gösterilmesi ile konulur (76). Semptomlar intraamniotikenfeksiyon düşündürürken plasental patoloji tanıyı desteklemeyebilir

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 (77,78).

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 distress sendromu) ve maternal ölümlerle oldukça nadir karşılaşılır (60).

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 ya da ağırlaştırabilir. 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 inflammatuar cevap oluşturur. İnflamatuar cevabın parçası olarak fetüste interlökin, TNF –alfa, CRP, ve matrix metalloproteinaz gibi sitokin ve kemokinlerin aktivasyonu gerçekleşir (80). Bu sitokinlerin fetal beyindeki beyaz madde nekrozunu ve serebral palside kapsayan uzun dönem nörolojik sekeli başlattığına inanılmaktadır (68).

İnflamatuar cevap sendromu; fetal plazma IL-6 düzeyleri ile (>11 pg/ml) ciddi neonatal mortalite ve preterm eylem ilişkisini bulan Gomez ve ark. tarafından tanımlanmıştır (79). Neonatal dönemdeki komplikasyonlara ek olarak, uzun dönemde olan nörolojik bozulma ile intraamniotik enfeksiyonun ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon, termde ve pretermde kıstık periventriküler lökomalazi (PVL) ve serebral palsy (CP) riski de

artırmaktadır (80). PVL, fetal beyindeki beyaz maddenin hasarı ve yumuşaması ile karakterize olup etkilenmiş yeni doğanlarda motor disfonksiyona ve/veya serebral palsiye yol açabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraamniotik enfeksiyonun serebral palsy riskinde 5 kat artışa yol açtığı bulunmuştur (81). Otuz adet çalışmanın alındığı bir meta analizde 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 (82). Yeni çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemekte ve koryoamnionitin sadece preterm yeni doğanlar için değil, term ve term yakın yeni doğanlar içinde CP açısından bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır (67).

2.4.6. YÖNETİM VE ÖNLEM

Klinik koryoamnionitin maternal ve fetal komplikasyonlarını önlemek için başlıca yaklaşım antibiyotik tedavisinin düzenlenmesidir (60). 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 (83,84,85).

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 ampicilin ve 8-24 saat aryla gentamisindir. Eğer sezaryen ile doğum gerçekleştirilecekse anaerobiklere etkili klindamisin (veya metranidazol) tedavisi her 8 saatte bir eklenir (90,91). Antibiyoterapiye, doğum sonrası 24. saate kadar veya hasta 24-48 saat boyunca afebrilolana kadar devam edilmelidir (92).

PPROM tanılı hastalarda bekleme yaklaşımı klinik koryoamnionit için majör risk faktörüdür. Koryoamnionit gelişen hastalarda %70 oranında uterin kontraksiyonlar ve doğum eylemi gerçekleşir. Özellikle ampicilin ve eritromisini içeren profilaktik 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 palsi oluşumuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (70).

2.5. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine kovalen olmayan şekilde bağlı, beş adet alt ünitelerden (protomerden) meydana gelir (93). Bu şekilde beş alt ünitelerden oluşan proteinlere pentraksinler denilir. Bu yapısal düzen, serum amiloid A gibi diğer akut faz proteinlerindeki ile benzerlik göstermektedir (94). Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindendir (95).

CRP ismini, Streptococcus pneumoniae'nın C-polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. CRP, enfeksiyonun, 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.

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 semi kantitatif 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 (97). 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(98).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 (96).

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 (96).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 (99).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 (95,100).Ancak karaciğerden sentezlendiğinden, karaciğer yetmezliği olanlarda beklenenden daha az yükselebilir. Eş yumurta ikizlerinde benzer CRP düzeyleri saptanmaktadır (101).Bu nedenle sağlıklı bireyler arasındaki CRP düzeylerinde görülen farkların genetik yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.6. IL-6

Multifonksiyonel bir sitokin olan ve 184 aminoasitten oluşan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000- 30000 kDa arasında değişmektedir (102,103). 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 (105).

IL-6 immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (102).

2.6.1. IL-6'NIN BİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.6.1.1. 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 hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (104,105).

2.6.1.2. HEMATOPOEZ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir (104). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler (106). 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 (105).

2.6.1.3. 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 (104,105). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir (106). 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 (105). Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (105).

2.6.1.4. İNFLAMATUAR OLAYLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine 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 (104,105). Bakteriyel menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir (105,106). 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 artırır. IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır (106).

2.6.1.5. 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 (105).

2.6.1.6. DİĞER HASTALIKLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir(106). IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogeneğinde 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(104,105).

2.7 TİMUS BEZİ

2.7.1 TİMUS ANATOMİSİ

Timus primer lenfoid bir organdır. Yetişkin bir insanda superior ve anterior mediastinumda yerleşiktir. Aşağıda 4. kıkırdakkaburgaya kadar iner. Sivri üst uçları bazen tiroid beze kadar uzanabilir. Önde; sternum, üst 4. kıkırdak kaburganın sternuma yakın bölümleri, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus ile komşudur. Arkada; trakeanın ön ve yan kısımlarısol v. brachiocephalica, arkus aorta, arkus aortanın dalları ve pericardiumla komşuluk yapar. Timus erken neonatal dönemde, ortalama 10-15 gr ağırlığındadır. Yeni doğanda, 16-27 gr olduğu puberte'ye kadar büyümeye devam eden timus, 30-40 grama kadar erişir. Daha sonra atrofiye olarak yerini yağ dokusuna bırakır ve ağırlığı da 10 grama iner. Timus bezinin arterial kanlanması, a. thoracica interna'nın lateral ve pericardiophyrenic dalları ile a. thyroideainferior'dan gelen küçük aa. thymicae'lardan sağlanır. Venöz drenajı ise v. brachiocephalicasinistra, v. thoracica interna ve v. thyroideainferior'a

açılan vv.thymicaeler tarafından sağlanır. Bezininnervasyonu ise ggl. cervicothoracicum (stellate) ve ansasubclavia'dan sempatik, n. vagus'tan da parasempatik liflertarafından sağlanır. N. phrenicus'un bir kısım lifleri de bezin kapsülünden duyu alır (117,118).

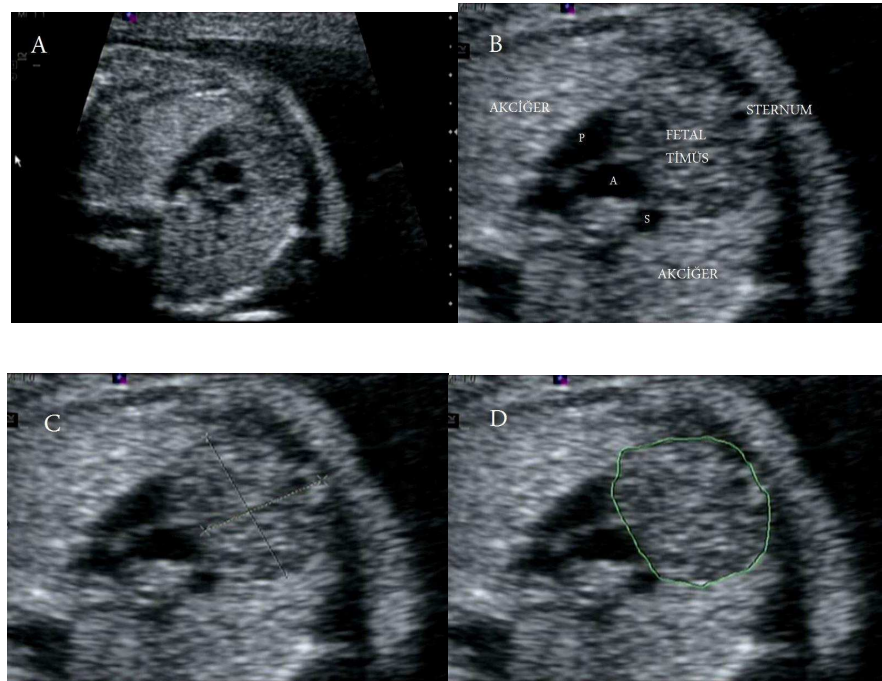
2.7.2. TİMUS FONKSİYONU

Timus immun yanıtın oluşmasında rol oynayan önemli bir organdır. Kemik iliğinden göç eden T lenfositlerin olgun T lenfositlere dönüştüğü organdır. Göğüs boşluğunda, kalp ve büyük damarların üstünde bulunur. Fetusda 6.haftada şekillenen bu organ ergenlik çağında en büyük şekline ulaşır. Daha sonra küçülür. Timusu fibröz yapılı bir kapsül ile çevrilidir. İki loplu bir organdır. Bağ dokusu yapısında trabeküllerle lobüllere ayrılmıştır. Lobüller kabuk(korteks) ve ilik(medulla) kısımları olmak üzereikiye ayrılmıştır. Korteks kısmında olgunlaşmamış lenfositler(timosit) bulunur. Medullada olgunlenfositler bulunmaktadır. Lobüllerin her tarafında ağ şeklinde epitel hücreleri vardır. Kapsüle yakın korteks bölgesinde büyük ve özel epitel hücreleri yer alır. Bu hücreler sitoplazmalarında lenfosit içermektedirler, bu hücrelere “hemşire hücre (nurse cell)” adı verilmiştir. İkinci epitel hücre grubu kortikal epitel hücreler olup epitel ağını oluştururlar. Üçüncü epitel hücre grubu ise medullar epitel hücrelerdir. Medullada da, özellikle korteks ve medulla birleşim yerinde parmaklı görünümlü “interdigite” dentritik hücreler ve makrofajlar bulunmaktadır. Bu bölgede “High Endothelial Venules (HEV)” yapıları da bulunmaktadır. HEV lenfosit trafiğinin yoğun olduğu yerlerdir. Epitel hücreleri, parmak görünümlü dentritik hücreler ve makrofajlar MHC molekülleri içermekte olup bu antijenler T-hücresi gelişmesi ve seçiminde önemlidir.

Medullada işlevi bilinmeyen dejenere epitel hücre yığını olabilecek, soğan kıvrımı şeklinde ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinden zengin, Hassal cisimcikleri bulunmaktadır. İnsanlarda atrofi puberte döneminde başlamakta ve yaşam boyu devam etmektedir. Atrofi korteks bölgesinde ve bu bölge tamamen ortadan kalkmaktadır. Bu dönemde medulla tam olarak atrofiye

uğramamıştır. Kortikal atrofi burada bulunan kortikal timositlerin kortikosteroid hassasiyetine bağlanmaktadır. Kemik iliğinden timusa gelen lenfositler kortekden medullaya göçederken farklılaşarak olgunlaşırlar. Bu olgunlaşma yüzey antijenlerinin değişimi ile gözlenmektedir. Bu olgunlaşma sürecinde T lenfositleri antijeni tanıma ve kendi antijenini tanımama özelliği kazanmaktadır. Olgunlaşan T lenfositleri kana geçerler (119,120). Enfeksiyona akut involüsyonla(<5 persentil olması)cevap verdiği bilinen, fetal timüse ait ölçümlerin yüksek riskli hasta grubunda intrauterin enfeksiyon gelişimini erken dönemde öngörebileceği savunulmaktadır(121).

Ultrasonografik fetal timus ölçümü:



24 haftalık bir gebede fetal timüsün görünümü ve ölçülmesi: (A) Fetal toraksta mid-sternum hizasında alınan transvers kesitte fetal timüs, akciğerler ve büyük damarların görünümü, (B) Üç büyük damarın (P: Pulmoner Arter, A: Aorta, S: Süperior Vena Kava) önünde ve sternumun arkasında ve her iki akciğer arasında fetal timüsün görünümü, (C) Timüs ön-arka çap ve transvers çap ölçümleri, (D) Timüs çevre ölçümü.

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 Haziran 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında su geliş şikayeti ile başvuran 46 hasta ve 36 hasta kontrol grubu erken su geliş olmaya gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18-40 yaş arası; gebeliğin 24-34 hafta arası Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanılı gebeler, 24-34 hafta arası Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanısı olmayan gebeler(kontrol grubu) iki gruba ayrıldı. Saptanmış fetal anomali, servikal yetmezlik tanısı, saptanmış uterin anomali,çoğul gebelik, sistemik hastalık varlığı ve çalışmada yer almak istemeyen olgular çalışma dışında bırakıldı.Yüz hastanın on sekizin fetal kordon kanı alınamaması nedeniyle, çalışma dışında bırakılmıştır.

Grup 1: 24-34 Gebelik haftalarında Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanılı gebeler.

Grup 2: 24-34 Gebelik haftalarında Preterm Prematür Erken Membran Ruptürü tanısı olmayan gebeler (kontrol grubu).

Grup 1 membran ruptürü tanısı steril spekulum muayenesinde servikalkanaldan aktif amnion mayi gelişinin izlenmesi ile konuldu. Ayrıca öyküde ki vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, yapılan spekulum muayenesinde vaginal ıslaklık ve ultrasonografik değerlendirmede amnion mayide azalma ile de preterm prematüre membran ruptürü tanısı konuldu.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan, membran ruptürü olduktan sonraki ilk 6 saat içerisinde analiz edilecek parametreler için venöz kan alındı (CRP ve IL-6)ve fetal ultrasonografi ile timüs indekslerini ölçüldü sonrasında hastaların hepsine rutin tedavi protokolü doğrultusunda doğuma kadar antibiyoterapi (ampisilin 6 saat aralar ile 1 gr IV) verildi ve akciğer maturasyonu için tekkür 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 gerçekleştikten sonra, anneden ve yeni doğan kordon kanı (kord klemplenip kesildikten sonra plasenta tarafından 2 cc) kan (İL-6 CRP) örnekleri alındı. Ege Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında kanlar incelendi.

Grup 2, membran rüptürü tanılı olmayan gebelerde venöz kan alındı (CRP, IL-6) ve fetal ultrasonografi ile timüs indekslerini ölçüldü doğumu gerçekleştikten sonra, anneden ve yenidoğan kordon kanı (kord klemplenip kesildikten sonra plasenta tarafından 2 cc) kan (İL-6 ,CRP) örnekleri alındı Preterm erken membran rüptürü tanılı hastalar ile kontrol grubuna göre anlamlı artışlar taşıyıp taşımadığını değerlendirildi. Ayrıca fetal timüs ultrasonografi ölçümlerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bulgular olup olmadığını araştırıldı.

3.2.LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ:

Preterm prematüre membran rüptürü tanılı ve Preterm prematüre membran rüptürü tanısı olmaya hastalardan antikoagülan bulundurmeyen kırmızı kapaklı tüpe CRP, IL-6 değerinin belirlenebilmesi için venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca fetal kordon kanındaki ve hastadan doğum sonrası CRP, IL-6 değerinin belirlenebilmesi için doğum sonrasında fetal kordondan ve doğum yapan hastadan kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin, uygun santrifüjleme yöntemiyle serumları ependorf tüplerine ayrılarak çalışma zamanına kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Ayrılan serum örneklerinde, CRP ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. Fetal timüs ölçümleri Kadın Hastalıkları ve Doğum birimindeki Doppler ultrasonografi ile yapılmıştı.

3.3.İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME:

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde Wilcoxon Testi kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version22.0 programı kullanılmıştır.

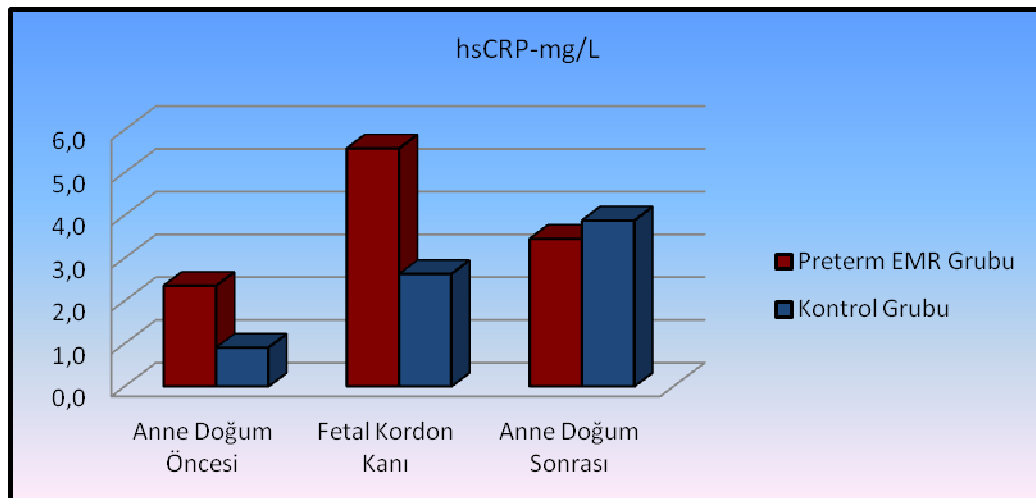
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 hastanın onsekizi fetal kordon kanı alınmaması nedeniyle çalışma dışına alınmıştır.

Tablo1:Çalışmaya katılan hastaların istatistiksel özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Preterm EMR Grubu			46 56,8%
Kontrol Grubu			36 44,4%
Timus Fetal	Hipoplazi Yok		61 75,3%
	Hipoplazi Var		21 25,9%
hsCRP-mg/L 1			
Anne Doğum Öncesi	0,0 - 9,6	1,3	1,7 ± 1,8
Fetal Kordon Kanı	0,0 - 14,8	2,3	4,3 ± 4,5
Anne Doğum Sonrası	1,0 - 6,7	3,4	3,6 ± 1,4
Anne Doğum Öncesi	hsCRP-mg/L ≤ 3		74 90,2%
	3 < hsCRP-mg/L		8 9,8%
Fetal Kordon Kanı	hsCRP-mg/L ≤ 3		52 63,4%
	3 < hsCRP-mg/L		30 36,6%
Anne Doğum Sonrası	hsCRP-mg/L ≤ 3		31 37,8%
	3 < hsCRP-mg/L		51 62,2%
IL-6 ng/L 1			
Anne Doğum Öncesi	5,5 - 478,1	11,4	36,1 ± 59,9
Fetal Kordon Kanı	4,1 - 138,0	10,4	34,3 ± 36,6
Anne Doğum Sonrası	5,7 - 216,9	16,7	34,8 ± 37,6
Anne Doğum Öncesi	IL-6 ng/L ≤ 11		39 47,6%
	11 < IL-6 ng/L		43 52,4%
Fetal Kordon Kanı	IL-6 ng/L ≤ 11		44 53,7%
	11 < IL-6 ng/L		38 46,3%
Anne Doğum Sonrası	IL-6 ng/L ≤ 11		12 14,6%
	11 < IL-6 ng/L		70 85,4%

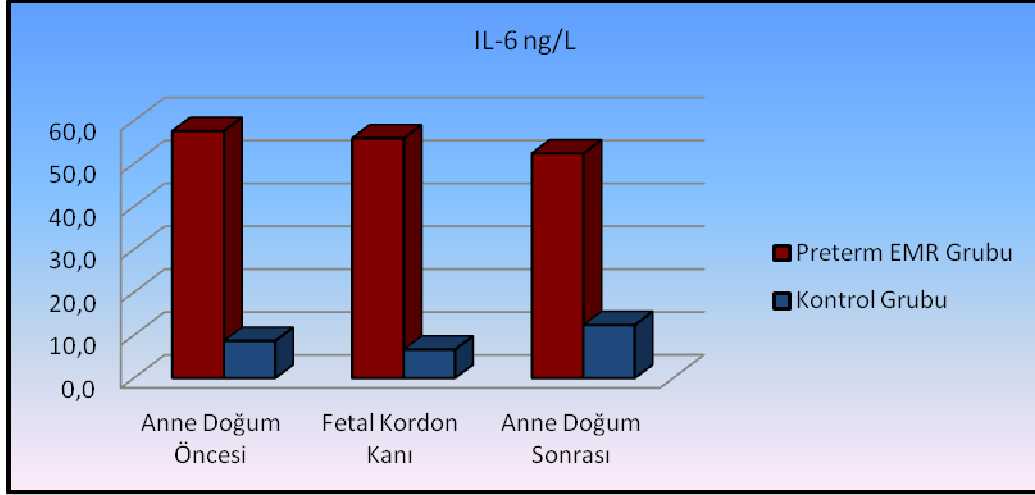
Tablo 2



1.Preterm EMR grubunda anne doğum öncesi , fetal kordon kanı CRP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu.

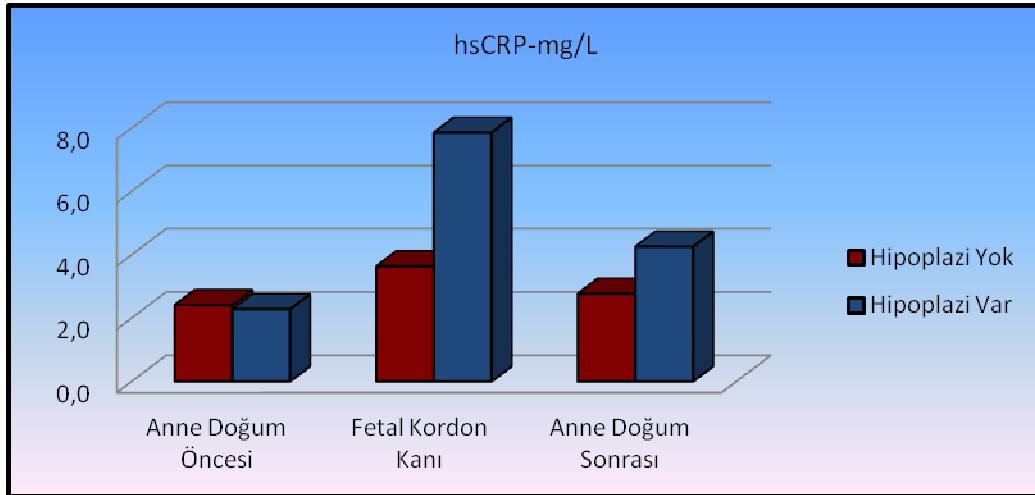
2.Preterm EMR grubunda anne doğum sonrasında CRP değeri kontrol grubuna göre ($p < 0,05$) düşüş göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 3



Preterm EMR grubunda anne doğum öncesi, fetal kordon kanı ve anne doğum sonrasında IL-6 değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 3)

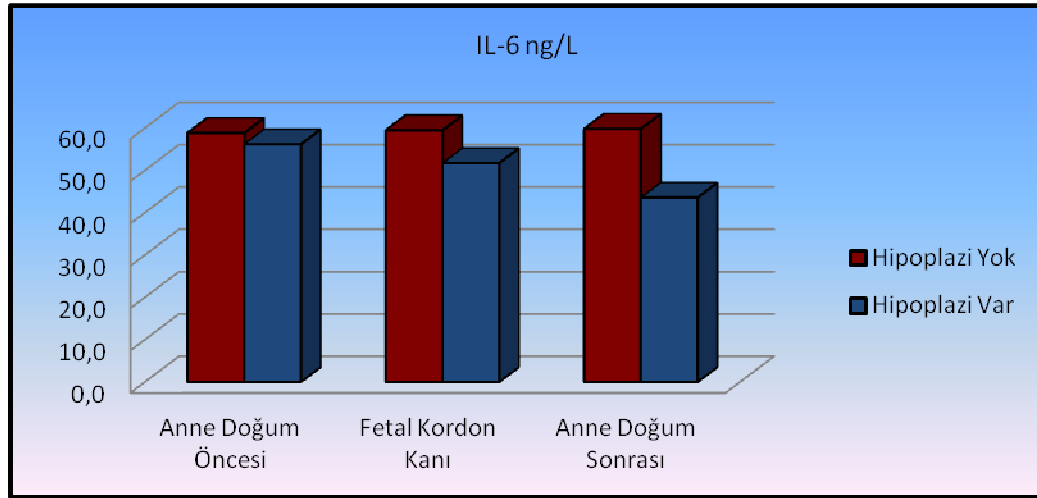
Tablo 4



1.Timus Hipoplazi olan ve olmayan grupta anne doğum öncesi CRP değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

2.Timus Hipoplazi olan grupta fetal kordon kanı ve anne doğum sonrasında CRP değeri hipoplazi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Tablo 5

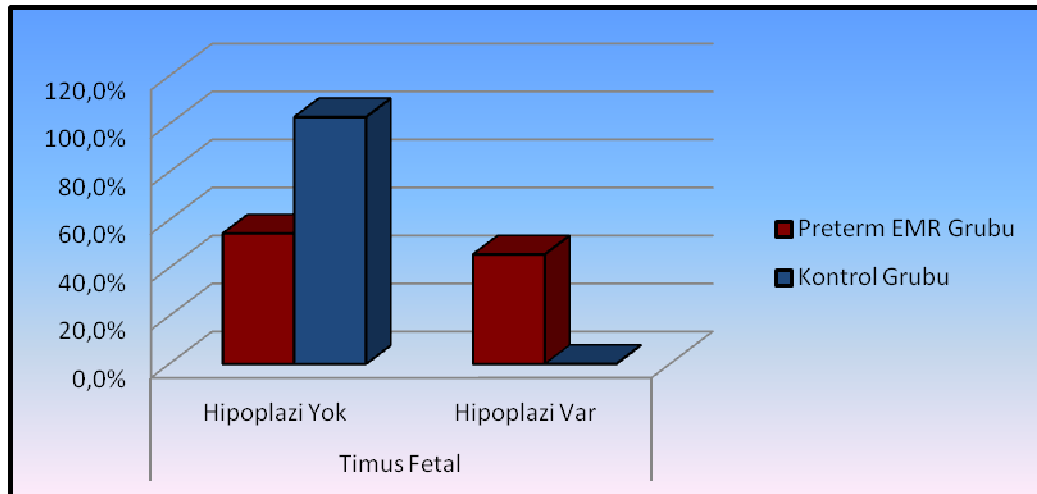


Timus Hipoplazi olan ve olmayan grupta anne doğum öncesi, fetal kordon kanı ve anne doğum sonrasında IL-6 değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

Tablo 6

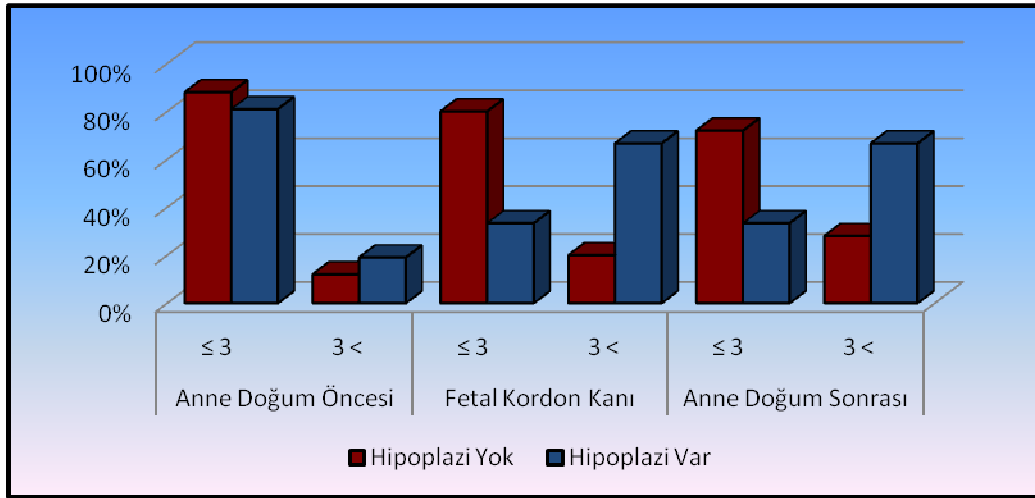
		Preterm EMR Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Timus Fetal	Hipoplazi Yok	25	54,3%	36	102,9%	0,000
	Hipoplazi Var	21	45,7%	0	0,0%	

Ki-kare test



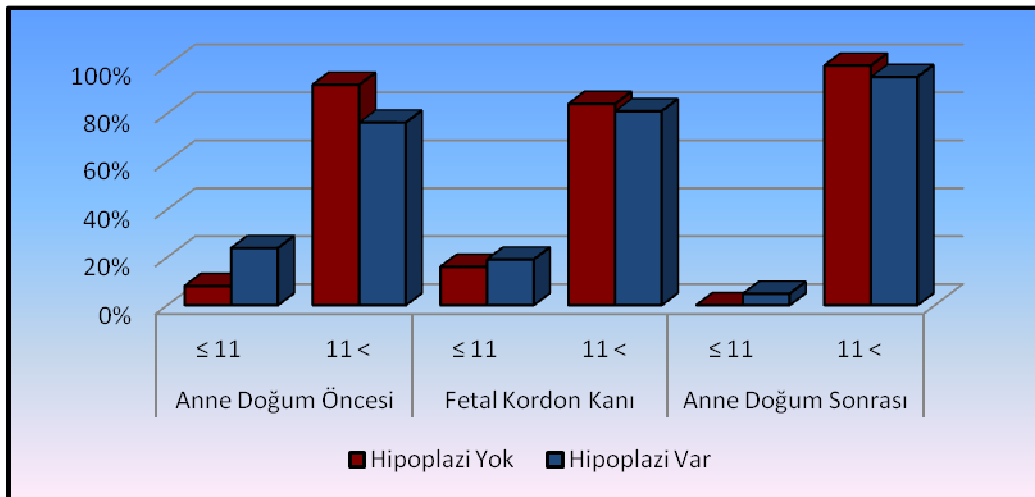
Preterm EMR grubunda timus hipoplazi oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 7



Hipoplazi olan ve olmayan grupta anne doğum öncesi CRP oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. **Hipoplazi olan grupta fetal kordon kanı CRP oranı hipoplazi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti.** Hipoplazi olan grupta, anne doğum sonrası CRP oranı hipoplazi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 8



Hipoplazi olan ve olmayan grupta anne doğum öncesi IL-6 oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hipoplazi olan ve olmayan grupta fetal kordon kanı IL-6 hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hipoplazi olan ve olmayan grupta anne doğum sonrası IL-6 hasta oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

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 pprom ile ilişkilendirilmiştir. Düşük sosyoekonomik durum, sigara, seksüel geçişli hastalık öyküsü; daha önce erken doğum öyküsü, vaginal kanama veyapolihidramnios ve çoğul gebelik gibi nedenlere bağlı olarak uterusun aşırı gerilmesi preterm prematür membran rüptürü riskini artırır (38). Serklaj uygulaması ve amniosentez sonrasında da erken membran rüptürü tablosu gelişebilir. İntrauterin enfeksiyon, sonrasında meydana gelen inflamasyon ve sitokin bağımlı proteaz üretimi membranları zayıflatabilir(108).

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 konsensüs bulunmamaktadır. Güncel yaklaşım Preterm erken membran rüptürü olgularının tedavisinde, özellikle 34. gestasyonel haftayı tamamlamamış olgularda prematüriteye bağlı fetal komplikasyonları önleyebilmek için fetal distress bulgusu, aktif doğum eylemi ve enfeksiyon işaretleri olmadığı sürece yatak istirahatı ile izlemdir. Fetal akciğer maturitesi gerçekleşinceye kadar asendan enfeksiyon işaretlerideğerlendirilerek beklenilebilir(109).

Preterm Premature Membran Rüptüründe bekleme tedavi modalitesini uygulayabilmek için koryoamnionit riski taşıyan bu hastaların enfeksiyonun erken tanısı gereklidir.        intrauterin enfeksiyonun klinik işaretleri geç döneme kadar görülmeyebilir. Ancak subklinik intraamniotik enfeksiyon      esinde kullanılabilecek klinik metotlar sınırlı sayıda ve yetersizdir. İnvazif bir girişim olan amniosentez ile amniotik sıvıda birçok farklı inflamasyon 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 membran rüptürü takibinde uygun bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. İşlemin dezavantajlarından bir diğeri ise preterm EMR olgularında azalmış amnion mayi volümü nedeniyle teknik zorluktur(110). Bu yüzden subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısı için kolay ve sık uygulanabilecek metotlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Obstetri’de preterm prematür membran rüptürü ile hospitalize edilen hastalarda beyaz küre sayımı, CRP gibi enfeksiyon belirteçleri ile takipleri yapılmaktadır. Biz preterm prematür membran rüptürü tanılı hastalarda maternal serum, fetal kord kanı IL6, CRP değerleri ve fetal timus bezi ölçümlerini kullanarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Literatürde enfeksiyon parametrelerinin preterm prematüre membran rüptürü tanılı hastalarda değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Kopyra ve arkadaşlarının 2010 yılında 46 preterm prematür membran rüptürü tanısı almış hastada, IL-6 ve CRP değerlerinin intraamniotik enfeksiyondaki kullanımı araştırılmıştır. CRP ve IL-6’nın intraamniotik enfeksiyonu öngörmede yüksek tanı değeri olduğunu saptamışlardır(111).

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 meta analizde 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(112). Bizim yaptığımız çalışmada toplam 46 preterm erken membran rüptürü olgusunun 36 kontrol grubu olgusu karşılaştırdık Preterm EMR grubunda anne doğum öncesi , fetal kordon kanı CRP değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek bulunmuştur.

Cobo ve ark.2013 yılında yaptığı prospektif kohort çalışmasında 24-36 gebelik haftalarındaki 176 PPRM tanılı gebe hasta dahil etmiş ve umbilikal kord IL-6 değerini erken başlangıçlı neonatal sepsiste öngörücü olarak nitelendirmiştir(114).

Andrys ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada histolojik koryoamnionit saptanan ve saptanmayan PPRM tanılı 83 olgunun umbilikal kord IL-6 değerleri incelenmiş ve koryoamnionit saptanan olguların umbilikal kord IL-6 değerleri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır(107).Bizim çalışmamızda Preterm EMR grubunda anne doğum öncesi anne doğum sonrası fetal kordon kanı IL-6 oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti.

2007 yılında Yinon ve arkadaşları 24–35 hafta arasında PPRM’lu 21 hastada fetal timüs çevresini ölçerek bu hastalarda azalmış timüs boyutları ($\text{çevre} < 5p$) ile histolojik ya da klinik koryoamnionitin ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir (121). Bu çalışmada koryoamnionit tanısı için neonatal klinik parametreler (neonatal sepsis bulguları ve pozitif kan kültürü) ve plasental histolojik inceleme kullanılmıştır. Çalışmada 13 hastanın timüs ölçümü 5 persentilin altında olarak bulunmuş ve bu 13 hastanın 9’unda (%69) klinik ya da histolojik koryoamnionit bulgularına rastlanmıştır.Timüs ölçümü normal olan 8 hastanın hiçbirinde klinik ya da histolojik koryoamnionit bulgusu izlenmemiştir.PPRM’lu hastalarda timüs çevresinin 5 persentilin altında olmasının koryoamnionit’i belirlemekte %100 duyarlılık, %66.7 özgüllük, %69 pozitif belirleyicilik oranı ve %100 negatif belirleyicilik orana sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak fetal timüs boyutlarının PPRM ve koryoamnionit’i olan hastalarda azaldığı, fetal timüs ölçümünün PPRM’lu

hastalarda koryoamnionit 'in erken tanısına yardımcı olabileceği, normal timüs boyutlarının ise intraamniotik enfeksiyon varlığını ekarte etmek için kullanılabileceği belirtilmiştir.Bizim çalışmamızda Preterm EMR grubunda timus hipoplazi oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek çıkmıştı. Hipoplazi olan grupta fetal kordon kanı, anne doğum sonrası CRP oranı hipoplazi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti.

El-Haieg DO ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmada PPRÖM'lu 51 hasta çalışmaya dahil edilmişti. %54 koryoamnionit % 23 funisit vardı. PPRÖM'lu hastalardafetal timus hipoplazi olan fetuslarda IL-6 yüksek bulunmuştu (> 11 pg/ml) Fetal inflamatuvar yanıt sendromun ultrasonografik marker olarak nitelendirmiştir(115). Bizim çalışmamızda timus hipoplazi olan grupta anne doğum öncesi, fetal kordon kanı ,anne doğum sonrası IL-6 oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemişti.

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. Bizim çalışmamızda preterm prematür membran rüptürü tanılı hastalarda maternal serum,fetal kord kanı IL-6,CRP değerleri ve fetal timus bezi ölçümlerini kullanarak fetal inflamatuvar yanıt sendromu ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda Preterm EMR grubunda IL-6 değeri,CRP(anne doğum öncesi, kordon kanı) değeri ve Timus hipoplazisi kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti bulunmuştu.Timus hipoplazi olan grupta kordon kanı,anne doğum sonrası CRP oranı hipoplazi olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Timus Hipoplaz olan grupta IL-6 oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemişti.

Yaptığımız çalışmada, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik gösterecek şekilde fetal inflamasyon yanıt sendromlu (funisit, artmış kord IL-6 CRP seviyesi timus involusyonu) timus hipoplazi olan fetüslerde IL-6 anlamlı olarak yüksesaptanmıştı, bizim çalışmamızdabu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştı. Fetal inflamatuvar yanıt sendromunda IL-6 ve timus hipoplazi patofizyolojisinin rolünü belirlemek için daha geniş serilerde,ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Mcgergor J.A., French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W, ThorsgardK,Mofee J. Prevention of premature birth by screening and teratment for commongenital tract infections: Results of prospective controlled evaluation.Am. J. Of Obstet. Gynecol.1995; 173: 157-62
2. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics andGynecology. 1994; Seventh Edition:305-316
3. Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. Obstetrics; Normal and problem pregnancies.1996; Third Edition: 743-820
4. Kişnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1996; 1481-1489
5. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S,D'Addario V et al. Fetal thymic involution: A sonographicmarker of the fetal inflammatory response syndrome.American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, 153–9.
6. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a riskscoreing, system as a predictor of preterm birth in and indigent population, Am. J. Of Obstet. Gynecol. 1990; 163. 873-9
7. Draper D, McGregor J, Hall J, Jones i/V, Beutz M, Heine P, Porreco R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correiate with preterm premature rupture of membranes. Am. J. Of Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1506-12
8. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams ID, Meis PJ: The preterm prediction study: Aclinical risc assessment system.Am. J. Of.Obstet. Gynecol. 1996;174: 1885-9
9. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. Am. J. Of Obstet. Gynecol.1993;168: 1223-30

10. De Cherney AH, Pernoll ML: Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and treatment. 1994; Eighth Edition: 336-338
11. Rochelson BL, Rodke G, VWhite R, Bracero L, Baker DA. A rapid colorimetric AFP onoclonal antibody test for the diagnosis of preterm rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1987; 69: 163-66
12. Lookwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. And Gynecol.* 1995; 38/4: 675-87
13. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, CRP are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am. J. Of. Obstet. Gynecol.* 1995; 173: 1258-62
14. Christmas JT, Cox SM, Andrew \N, Oax J, Leveno J, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: Effect of antimicrobial therapy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80: 759-62
15. Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo, A, Cha9 CR. Can a 'snapshot' sagittal view of cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am. J. O*
16. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Femme S1Nisand i. Evaluating the risk of preterm delivery: A comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Of Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 196-9
17. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Obstet. Gynecol.* 1998; 92: 162-6
18. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88: 1034-40
19. Arisan K Doğum Bilgisi 1989; cilt: 2: 905-914

20. Gratacos E, Figureas F, Barranco M, Vila J, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 77: 37-40
21. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Ferrari A, Mora/es Vi Mario M. Risk for spontaneous preterm delivery by combined body mass index and gestational weight gain patterns. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998; 77: 32-36
22. 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
23. French JJ, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J.. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol.* 1999 May; 93(5 Pt1): 715-24
24. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Jun; 190(6): 1723-8; discussion 1728-31.
25. Kişnişci, Gokşin: Durukan: Ustay, Ayhan, Gurgan, Onderoğlu. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi.* 1996; 1465-1480
26. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar; 178(3): 562-7
27. Roberts WE, Morrison JC, Cherly H, Wiser WL: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 76: 85S- 89S. 1990.
28. Creasy RK, Merkatz IR: Prevention of preterm birth: Clinical opinion *obstet gynecol* 76: 2S-4S, 1990

29. Cunninham, Gant, Leveno, Gilstrap ; Williams Doğum Bilgisi 2001: 21.Baskı . Cilt 1s689-727
29. 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.
30. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 1994; Seventh Edition:305-316.
31. 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
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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

37. 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.
38. 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.
39. M. Nedim Cicek, Cemalettin Akyurek, Cetin Celik, Ali Haberal; *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2006
40. Ghidini A, Romero R. PROM at term: Induction versus expectant management. *Contemp Obstet Gynecol* 1993;38:79-85
41. Naef RW 3rd, 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
42. Cox SM, Seveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1999;86:875-9
43. 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.
44. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of The Membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93
45. 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
46. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1067–1072

47. 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.
48. Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, et al. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol.* 2008;28:97–101
49. 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
50. 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
51. 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.
52. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Erken Membran Rüptürü. Danforth’s *Obstetrik ve Jinekoloji*, 10. Baskı G  ne   Tıp Kitabevleri 2010:186-97.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;59:No. RR-10.
54. Ayhan A, Durukan T, G  nalp S. Erken Membran Rüptürü. *Temel Kadın Hastalıkları ve Do  um Bilgisi*, 2. baskı, G  ne   Tıp Kitabevleri 2008; 42:469-77.
55. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.

56. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:1051-6
57. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD001058
59. Eschenbach DA. *Ureaplasma urealyticum* and premature birth. *Clin Infect Dis.* 1993;17 (Suppl 1):S100–6
60. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1317
61. 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
66. Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
67. 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
68. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227–35.
69. Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC. Choriodecidual infection and preterm birth. *Nutr Rev.* 2002;60(5 Pt 2):S19–25.
70. Alan T. N. Tita, and William W. Andrews, *Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis Clin Perinatol.*
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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
76. 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
77. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol.* 2000;95:909.
78. Satin AJ, Maberry MC, Leveno KJ, Sherman ML. Chorioamnionitis: a harbinger of dystocia. *Obstet Gynecol.* 1992;79:913
79. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, et al., The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194 –202.
80. Wu Y. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25–29

81. Nelson K, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81– 86.
82. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424.
83. 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
84. Hauth JC, Gilstrap LC, 3rd, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol.* 1985;66:59
85. Gilstrap LC, 3rd, Cox SM. Acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:373.
86. 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.
87. Sperling RS, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol.* 1987;70:861.
88. 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.
89. Maberry MC, Gilstrap LC., 3rd Intrapartum antibiotic therapy for suspected intraamniotic infection: impact on the fetus and neonate. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:345.
90. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003254.

91. 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.
92. Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:957–961.
93. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-97.
94. Pepys MB. C-r eactive protein fifty years on. *Lancet*1981; 1: 653-7.
95. 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.
96. A. Eftal YÜCE. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı; *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52
97. 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)
98. 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
99. 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.
100. Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002; 48: 575-7.
101. 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

102. Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. Fundamental Immunology. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.26
103. 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.
104. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. Immunol Today 1990; 11: 443-449.
105. Kishimoto T. The biology of IL-6. Blood 1989; 74: 1-10.
106. 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
107. 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
108. 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.
109. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson 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
110. 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

111. 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
112. Viroj Wiwanitkit Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005 September; 13(3): 179–181
113. Amany M.E. Abd Elmegeed et al. Role of maternal serum ,Interleukin-6 and hs-Creative Protein in Prediciton of Subclinical (intrauterin)infection in Preterm Premature Rupture of Membranes
114. 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
115. El-Haieg DO¹, Zidan AA, El-Nemr MM.The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes.
116. Fetal timus boyutlarının preterm eylem ve erken membran ruptürü olgularında koryoamniyonit ve erken neonatal komplikasyonları öngörülmesindeki yeri.
117. Peter L. Williams: Gray’s Anatomy. Churchill Livingstone, New York, 1995, 1423-4
118. Çelik A, Kutlay H. Timus’un Cerrahi Hastalıkları. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2011:91-102
119. Moore KL, Persaud TVN: İnsan Embriyolojisi. Çev: Yıldırım M, 8. baskı, İstanbul: Nobel Tıp, 2008.

120. Junqueira LC, Carneiro J: Temel Histoloji. Solakoğlu S, Aytekin Y (çeviren). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2009:266-8
121. Y. Yinon, Y. Zalel, B. Weisz, S. Mazaki-Tovi, E. Sivan, E.Schiff et al. Fetal thymus size as a predictor ofchorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. Ultrasound Obstet Gynecol 2007
122. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. Am JObstet Gynecol 1998;179:194-202.