



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN SUBKLİNİK
İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON TANISINDA VE ERKEN
MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa SAĞLAM

Antalya, 2016



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN SUBKLİNİK
İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON TANISINDA VE ERKEN
MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa SAĞLAM

Antalya, 2016



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM

ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNİN SUBKLİNİK
İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON TANISINDA VE ERKEN
MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa SAĞLAM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdullah BOZTOSUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışma sürecimde verdikleri emek ve desteklerden dolayı başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Abdullah BOZTOSUN olmak üzere, Prof. Dr. Selahattin KUMRU, Prof. Dr. İnanç MENDİLCİOĞLU, Prof. Dr. Münire ERMAN, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Utku DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Yrd. Doç. Dr. Metin KABA ve Yrd. Doç. Dr. Şafak OLGAN'a;

Tezimin yazım aşamasındaki teknik ve manevi desteklerinden dolayı Arş. Gör. Dr. Başak GÖKTAŞ ve Arş. Gör. Dr. Abdullah TEKSAN'a;

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım dönemimdeki anlayışı ve manevi desteği için anabilim dalı sekreterimiz Gülizar YORULMAZ ELDURAN'a;

Ve son olarak tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sayısız fedakârlıklar yapan ve her zaman yanımda olan sevgili annem Hatice SAĞLAM, babam Aliihsan SAĞLAM ve dedem Mustafa SAĞLAM'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Erken Membran Ruptürü	4
2.1.1. Erken Membran Ruptürünün Tanımı	4
2.1.2. Erken Membran Ruptürünün İnsidansı	4
2.1.3. Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi	4
2.1.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.5. Preterm Erken Membran Ruptürünün Öngörüsü ve Önlemi	8
2.1.6. Erken Membran Ruptürü Sonrası Klinik Seyir	9
2.1.7. Erken Membran Ruptürü ve İlişkili Komplikasyonlar	10
2.1.8. Erken Membran Ruptürünün Tanısı ve Ayırıcı Tanısı	12
2.1.9. Erken Membran Ruptürü Olan Gebeye Yaklaşım	16
2.1.10. Termde Erken Membran Ruptürüne Yaklaşım ve Tedavisi	17
2.1.11. Preterm Erken Membran Ruptürüne Yaklaşım ve Tedavisi	19
2.1.12. Preterm Erken Membran Ruptüründe Antenatal Kortikosteroid Kullanımı	21
2.1.13. Preterm Erken Membran Ruptüründe Tokoliz	22
2.1.14. Erken Membran Ruptüründe Grup B Beta-Hemolitik Streptokok Kemoprofilaksisi	23

2.1.15. Preterm Erken Membran Rüptüründe Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı	24
2.1.16. Preterm Erken Membran Rüptüründe Magnezyum Sülfat Kullanımı	25
2.1.17. Fetal Yaşam Sınırı ��ncesinde Erken Membran Rüptürüne Yaklaşım ve Tedavisi	26
2.1.18. Preterm Erken Membran Rüptüründe Evde Takip	28
2.1.19. Erken Membran Rüptürü Olan ve Servikal Serklaj Bulunan Gebelerde Yaklaşım	28
2.1.20. İyatrojenik Erken Membran Rüptürüne Yaklaşım	29
2.1.21. ��oğul Gebeliklerde Erken Membran Rüptürüne Yaklaşım	30
2.2. İntraamniyotik Enfeksiyon ve Koryoamniyonit	30
2.2.1. Tanım ve Patogenez	30
2.2.2. İntraamniyotik Enfeksiyon Tanısı	32
2.2.3. Koryoamniyonitte Tedavi ve Yönetim	32
2.3. Ortalama Trombosit Hacmi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırma Projesi	41
3.2. Araştırma Bölgesi	41
3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanıtılması	41
3.3.1. Araştırma Evreni	41
3.3.2. Araştırmaya Kabul Kriterleri	42
3.3.3. Araştırmadan Dışlama Kriterleri	42
3.4. Araştırma Tipi	42
3.5. Araştırma Verilerinin Toplanması	42
3.6. Araştırmanın Uygulama şekli	43
3.7. Kullanılan İstatiksel Yöntemler	44

4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	72
7. ÖZET	73
8. ABSTRACT	74
9. KAYNAKLAR	75
10. EKLER	93
• Ek 1: 02/06/2016 Tarih ve 78888/280 Sayılı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	: The American Collage Of Obstetricians And Gynecologists
AFP	: Alfafetoprotein
β-hCG	: Human Koryonik Gonodotropin-B Subunit
BK	: Beyaz Küre
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CDC	: Centers For Disease Control And Prevention
CRP	: C-Reaktif Protein
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMR	: Erken Membran Rüptürü
fFN	: Fetal Fibronektin
fL	: Femtolitre
GBS	: Grup B Beta-Hemolitik Streptokok
IGFBP-1	: İnsülin-Like Growth Factor Binding Protein-1
IM	: İntramuskuler
IV	: Intravenöz
İVK	: İntraventriküler Kanama
LDH	: Laktat Dehidrogenaz Seviyesi
MgSO4	: Magnezyum Sülfat
MMP-1	: Metallopreteinazların
MMP-2	: Metallopreteinazların,
MMP-9	: Metallopreteinazların
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: National Institute Of Child Health And Human Development

NST	: Non-Stres Testi
OTH	: Ortalama Trombosit Hacmi
PAMG-1	: Plasental Alfa-Mikroglobulin-1
PDA	: Patent Duktus Arteriosus
proCT	: Prokalsitonin
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
TIMP-1	: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
TIMP-3	: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
VTE	: Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1	Hasta Grubunda Koryoamniyonit Görülme Sıklığı	46
Şekil 4.2	Hastaların Tanı Anındaki Ve Doğum Öncesi Ortalama Bk Değerleri	48
Şekil 4.3	Hastaların Tanı Anındaki Ve Doğum Öncesi Ortalama Crp Değerleri	49
Şekil 4.4	Hastaların Tanı Anındaki Ve Doğum Öncesi Ortalama Proct Değerleri	49
Şekil 4.5	Hastaların Tanı Anındaki Ve Doğum Öncesi Ortalama Oth Değerleri	50
Şekil 4.6	Yaş İle Hastaların Tanı Anında Ölçülen Oth Değerlerinin İlişkisi	54
Şekil 4.7	Yaş İle Hastaların Doğum Öncesi Ölçülen Oth Değerlerinin İlişkisi	55
Şekil 4.8	Yaş İle Kontrol Grubunun Oth Değerleri Arasındaki İlişki	55
Şekil 4.9	Kontrol Grubunun Gestasyonel Yaşı İle Ortalama Oth Değerleri Arasındaki İlişki	56
Şekil 4.10	Hasta Grubunun Gestasyonel Yaşı İle Tanı Anında Ortalama Oth Değerleri Arasındaki İlişki	56
Şekil 4.11	Hasta Grubunun Gestasyonel Yaşı İle Doğum Öncesi Ortalama Oth Değerleri Arasındaki İlişki	57
Şekil 4.12	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Bk İle Crp Değerlerinin Arasındaki İlişki	58
Şekil 4.13	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Bk İle Oth Değerlerinin Arasındaki İlişki	58
Şekil 4.14	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Bk İle Proct Değerlerinin Arasındaki İlişki	59
Şekil 4.15	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Oth İle Crp Değerlerinin Arasındaki İlişki	59
Şekil 4.16	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Oth İle Proct Değerlerinin Arasındaki İlişki	60
Şekil 4.17	Hasta Grubunun Tanı Anındaki Crp İle Proct Değerlerinin Arasındaki İlişki	60

Şekil 4.18	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Bk İle Oth Değerlerinin Arasındaki İlişki	61
Şekil 4.19	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Bk İle Proct Değerlerinin Arasındaki İlişki	62
Şekil 4.20	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Bk İle Crp Değerlerinin Arasındaki İlişki	62
Şekil 4.21	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Crp İle Oth Değerlerinin Arasındaki İlişki	63
Şekil 4.22	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Crp İle Proct Değerlerinin Arasındaki İlişki	63
Şekil 4.23	Hasta Grubunun Doğum Öncesi Proct İle Oth Değerlerinin Arasındaki İlişki	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1	Biyokimyasal testler	16
Çizelge 2.2	Doğumda Grup B streptokok profilaksisi için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri.	24
Çizelge 2.3	Koryoamniyonitte Tanı Testleri	33
Çizelge 2.4	İntraamniyotik Enfeksiyonun İntrapartum Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik Rejimleri	35
Çizelge 4.1	Yaş dağılımı	45
Çizelge 4.2	Hasta ve Kontrol grubunun klinik özellikleri	46
Çizelge 4.3	Hasta ve Kontrol grubunun klinik özellikleri	47
Çizelge 4.4	Hasta ve Kontrol grubunun laboratuvar değerleri	47
Çizelge 4.5	Hastaların Tanı anındaki ölçümlerle Doğum öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması	50
Çizelge 4.6	Hastaların Tanı anındaki ölçümlerle Kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırılması	51
Çizelge 4.7	Hastaların Doğum öncesi ölçümleriyle Kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırılması	51
Çizelge 4.8	Koryoamniyonit ile Tanı Anındaki BK, CRP, ProCT, OTH Değerleri Arasındaki İlişki	52
Çizelge 4.9	Koryoamniyonit ile Doğum Öncesi Günlerindeki BK, CRP, ProCT, OTH Değerleri Arasındaki İlişki	53
Çizelge 4.10	Sigara içme durumuna göre Hasta ve Kontrol gruplarının ortalama OTH değerleri	53

1.GİRİŞ

Erken membran rüptürü (EMR), uterus kontraksiyonları başlamadan önce korioamniotik membranların rüptürü olarak tanımlanır (1). EMR'nin görülme oranı yaklaşık tüm gebeliklerde %3-18 civarındadır (2). Preterm EMR, 37. haftadan önce koryoamniyotik membranların rüptüre olmasıdır. 34-37. haftalar arasında gerçekleşmişse terme yakın preterm EMR, 34. haftadan önce gerçekleşmişse termden uzak preterm EMR olarak tanımlanır (3,4). Preterm EMR, tüm gebeliklerin yaklaşık %3 'ünü, tüm EMR vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur (2,4). Membranların rüptürü ile doğum eyleminin başlaması arasındaki latent süre 24 saati geçerse bu durumda uzamış erken membran rüptürü adını alır (5). Obstetride karşımıza oldukça sık çıkan bir problemdir. Buna rağmen etyolojisi ve patogenezi net değildir. Etyopatogenezi multifaktöryeldir. Bunlar arasında en önemlisi enflamasyondur. Fetal membranlar, asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür (6). Membranlar rüptüre olduğunda fetus ve anne mikroorganizmaların açık bir hedefi haline gelir. Korioamniyotik membranlarda enflamasyon başlamasıyla proinflatuar sitokinlerde artış meydana gelir (7,8).

EMR vakalarının tedavisi ve yönetimi tartışmalı bir konudur ve perinatal tıpta farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Term EMR vakalarında spontan eylem başlamadıysa doğum indüksiyonu başlanabilir (4). Preterm EMR olgularında ise tedavide farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Preterm EMR olgularında temel problem prematüritedir. Prematürite dışında perinatal enfeksiyonlar, oligohidramniyos, fetal pulmoner hipoplazi ve buna bağlı perinatal morbidite ve mortalite artışı diğer istenmeyen sonuçlardır (9). Prematüriteye bağlı yenidoğanda gelişen komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriosus (PDA), yenidoğan yoğun bakım birimlerinde uzun kalış süreleri ve neonatal sepsis olarak sayılabilir (4). Gestasyonel yaş azaldıkça bu saydığımız komplikasyonların görülme olasılığı artmaktadır (10).

Preterm EMR'deki en güncel yaklaşım, yukarıda saydığımız bu komplikasyonlar nedeniyle enfeksiyon takibi ile akciğer maturasyonu olana dek

hastanede takiptir (4). Fetal akciğer maturasyonu tamamlandığında intraamniyotik enfeksiyon göz önünde bulundurularak doğum hakkında karar verilir (11).

İntraamniyotik enfeksiyon EMR'nin etiyolojisinde rol oynarken, aynı zamanda doğuma kadar geçen latent sürede, korioamniotik membranların bütünlüğünün bozulması nedeniyle bir sonuç olarak da karşımıza çıkmaktadır (4,12). Yapılan bir metaanalizde Preterm EMR olgularında intraamniotik enfeksiyon görülme oranı yaklaşık %15-25 arasında bulunmuştur (13). Gestasyonel yaş ile intraamniotik enfeksiyon görülme sıklığı arasında ters bir orantı vardır (12,14). Uzamış preterm EMR 'de, yapılan multiple vajinal muayenede, erken gestasyonel yaşta ve ciddi oligohidramniosta, uzamış travayda ve nulliparite durumlarında koriamnionit riski artmıştır (4). Koryoamniyonite bağlı olarak fetal enflamatuvar cevap oluşmakta, bunun sonucu olarak neonatal beyin hasarına ve nörolojik defisite yol açıp serebral palsy etiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (15).

Preterm EMR'deki fetal akciğer maturasyonu için beklemeye yönelik yaklaşımda karşımıza artmış enfeksiyon riski çıkmaktadır. Artmış enfeksiyon riskine bağlı olarak erken doğum düşünüldüğü zaman ise prematürite karşımıza çıkmaktadır. Subklinik enfeksiyon erken tanısına yönelik yöntemler sınırlı ve yetersizdir. Amniyon sıvısında, servikovajinal sekresyonlarda ya da maternal kanda enflamatuvar markırların ölçümüne yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Amniyon sıvısının amniosentezle alınıp mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standartıdır, fakat invaziv bir işlem olması ve sonuçların geç çıkması nedeniyle kullanılması rutin değildir (16). Günümüzde preterm EMR hastalarında akciğer maturasyonu açısından bekleme yaklaşımında, halen rutin kullanılan subklinik enfeksiyonu tespit edebilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Kliniklerde bugün için kullanılan CRP (c-reaktif protein), BK (beyaz küre), ProCT (prokalsitonin) gibi testlerin subklinik enfeksiyonları erken ve doğru tanı açısından yeri tartışmalıdır.

OTH (ortalama trombosit hacmi), trombosit aktivasyon belirtecidir. Günümüzde birçok çalışmada üzerinde durulan bir parametredir. OTH'nin kardiyavasküler risk faktörlerine eşlik ettiği, akut koroner sendromlarda prognostik değer taşıdığı ve iskemik serebrovasküler olaylarda hastalık

ciddiyetine paralel olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. OTH basit bir enflamatuvar belirteç olarak romatoid artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit, ailesel akdeniz ateşi gibi enflamatuvar hastalıklarda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (13,17). Ayrıca normal bir gebelik sırasında OTH'nin sabit olduğu gösterilmiştir (18,19, 20,21). Günlük kullanımında ucuz, kolay elde edilebilir olması ayrıca önemlidir.

Bu araştırmada; kolayca ulaşılabilen, bu ucuz laboratuvar bulgusunun, preterm EMR'deki subklinik enfeksiyon tanısında ve takibindeki yeri ve öneminin araştırılması, aynı zamanda ProCT, CRP ve BK değerleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erken Membran Ruptürü

2.1.1. Erken Membran Ruptürünün Tanımı

Gebelik yaşından bağımsız olarak, doğum başlamadan önce membranların spontan ruptürü erken membran ruptürü (EMR) olarak tanımlanmaktadır. Membranların ruptürü gebeliğin 37. Haftasından önce görülürse preterm erken membran ruptürü, 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşirse term erken membran ruptürü olarak adlandırılır (4,6). Membran ruptürü ile eylemin başlaması arasındaki süre 24 saati geçerse uzamış erken membran ruptürü adını alır (5). Bazı yazarlar, 26. Gebelik haftasında veya ondan önce membranların ruptüre olmasına orta trimester EMR olarak adlandırırlar (6). 34.haftadan 37. haftaya kadar olan EMR' ler geç preterm EMR, 34.hafta öncesi EMR' ler ise erken preterm EMR olarak adlandırılır (4).

2.1.2. Erken Membran Ruptürünün İnsidansı

EMR tüm gebeliklerin yaklaşık %8-10'unu oluşturmaktadır. Preterm EMR ise tüm gebeliklerin %3'ünü oluşturmaktadır (4,6). Tekil gebeliklerin %2-4'ünde, çoğul gebeliklerin %7-20'sinde görülmektedir. Perinatal ölümlerin %18-20'sinden sorumludur (4,22). EMR'nin %60-80'i term gebeliklerde, %20-40'ı ise 37. Haftadan önce meydana gelmektedir (23).

2.1.3. Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi

Fetal zarlar, amniyotik kaviteyi döşeyen ince bir amniyon ile anne desiduasına bitişik olan kalın dış koryon tabakasından oluşmaktadır. Yaklaşık 15-16. gebelik haftalarında amniyon ve koryon zarları birleşmektedir (6). Bu tabakalar kollojenden zengin bağ dokusundan oluşmaktadır. Gebelik yaşı ilerledikçe, kollejenin tipinde ve içeriğinde ve hücre arası matriksteki değişiklikler ile hücrel apoptozis, fetal membranlarda yapısal bir zayıflamaya neden

olmaktadır (24,25,26,27). Lokal metalloproteinazların artışı (MMP-1, MMP-2, MMP-9), azalmış matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri seviyesi (TIMP-1, TIMP-3) ve poli (ADP-riboz) polimeraz klivajının artması ile zarların zayıflaması uyarılmaktadır (28,29). Uterin kontraksiyonların başlaması ile amniyokoryonik zar, uterus içi basıncın artmasına bağlı ek bir fiziksel gerilmeye maruz kalmakta ve zar rüptürüne neden olmaktadır.

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Erken membran rüptürünün etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Birçok hipotez öne sürülmüştür. Temel hücresel değişiklikler benzer olmakla birlikte preterm EMR ile term EMR arasındaki etiyolojiler farklıdır (4,30).

Termde en sık neden uterin kontraksiyonların oluşturduğu basınca bağlı olarak, membranlarda meydana gelen fizyolojik değişikliklerdir (31,32). Gebelik yaşı ilerledikçe, kollejenin tipinde ve içeriğinde ve hücre arası matriksteki değişiklikler ile hücresel apoptozis, fetal membranlarda yapısal bir zayıflamaya neden olmaktadır (24,25,26). Bu zayıflama termde zirveye ulaşır. Termde normal fizyolojik olarak zayıflamış membranlar, artmış uterin kontraksiyonlarla birlikte membran rüptürüne sebep olabilir (33,10).

Preterm EMR; lokal sitokinlerin artması, MMP ile TIMP 'lar arasındaki dengesizlik, membranların zayıflamasına neden olan kollajenaz ve proteaz aktivitesindeki artışlar, uterin kasılma aktivitesindeki artan stresler ve polihidramniyos gibi intrauterin basıncı artıran faktörlerin varlığında oluşmaktadır (27,34,35,32). Ehler-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, beslenme yetersizliği, düşük sosyo-ekonomik düzey, vücut kitle endeksinin <19,8 olması, sigara kullanımı gibi ilişkili risk faktörleri bulunmaktadır (3,4,6). Bu risk faktörlerinin her biri veya beraberliği önceden bahsedilen mekanizmalar yolu ile EMR'ye neden olabilir.

Preterm EMR'nin birçok nedeni vardır, ancak çoğu kişi intrauterin enfeksiyonun en büyük hazırlayıcı etmen olduğunu belirtmektedirler (7,10). Yapılan bir çalışmada preterm EMR'den sonra membranların histolojik çalışmaları, koryodesidual yüzeyde belirgin bakteriyel kontaminasyonu ile beraber amniyon zarının az miktarda tutulduğu gösterilmiştir (36). Enfeksiyona ait

klirik bir ş p  e olması da yapılan amniyosentez örneklerinde preterm EMR tanısı alanlarda amniyotik sıvı kültür pozitifliği %25-30 arasında saptanmıştır (37). Preterm EMR ve preterm eylemin büyük kısmında amniyotik sıvıda mikroorganizmalar olduğu bulunmuştur (6).   regenital yol enfeksiyonları ile preterm EMR ilişkilendirilmiştir. Neisseria gonore, Klamidya trochomatis, Trichomonas vaginalis ve grup B beta-hemolitik streptokokları (GBS) preterm EMR ile birliktelik gösteren ürogenital yol patojenleridir (38).

Preterm erken membran rüptürü öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde artmış tekrarlama riski bulunmaktadır (39). Bu risk ortalama %16-32 civarındadır. Term doğum öyküsü olan gebelerde ise bu oran %4't  r (40).

Preterm erken doğum risk faktörleriyle ortak risk f  kt  rleri de bulunmaktadır. Bunlar arasında kısa servikal uzunluk, 2.-3. trimester kanamaları, ilaç bağımlılığı (uyuşturucu ve diğerleri) bulunmaktadır (41,42,43,44)

Servikal yetmezlik diğer bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Servikal yetmezlik durumunda membranlar vajen florası ile daha fazla temas halindedir. Bu da enfeksiyon ve EMR riskini artırmaktadır.

Amniosentez, koryon villus biyopsisi, fetoskopi ve servikal serklaj gibi invazif uterin prosedürler membran hasarına yol a arak, nadiren de olsa EMR nedeni olabilirler.

Servikal serklajın en sık komplikasyonu preterm EMR'dir. Elektif serklajda %22-24 oranında preterm EMR meydana gelebilir. Bu oran acil serklajda %20-72 gibi yüksek oranlara çıkabilmektedir (45,46).

Desidual hemoraji (Plasenta dekolman), koryodesidual dokulara ve amnion sıvısı içerisine proteaz salınmasına yol a arak preterm erken membran rüptürüne yol açar. Preterm EMR olgularında %4-12 oranında plasenta dekolmanı gerçekleşir, 28. gestasyonel haftadan küçük olgularda bu oran daha fazladır (4). Ancak bu durumun EMR'nin sebebimi, yoksa akut uterin dekompresyonun sonucumu olduğu net olarak bilinmemektedir.

Sigara içen gebelerde EMR'ye daha fazla rastlanmaktadır. 34. gebelik haftasından önce sigara içenlerde, içmeyenlere göre 3 kat daha fazla EMR görülmektedir. Bu etkisini hastanın genel beslenme durumunu ve aminoasit,

vitamin B12 ve askorbik asit düzeylerini düşürerek membranlardaki tip 3 kollajen miktarını azaltarak neden olduğu düşünülmektedir (47,48).

Spontan preterm EMR’de tanımlanan başlıca risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (3,4,6).

a) Maternal Faktörler:

- 1- Önceki gebeliklerde preterm EMR öyküsü (% 16-32 risk artışı)
- 2- Antepartum vaginal kanama
- 3- Kronik steroid tedavisi
- 4- Kollojen vasküler hastalıklar (ör: Ehler Danlos Sendromu, SLE)
- 5- Direkt abdominal travma
- 6- Preterm eylem
- 7- Sigara kullanımı
- 8- Kokain v.b... ilaç kullanımı
- 9- Anemi
- 10- Düşük vücut kitle endeksi
- 11- Nutrisyonel bozukluklar(bakır ve askorbik asit)
- 12- Düşük sosyoekonomik düzey
- 13- Evlenmemiş olmak

b) Uteroplasental Faktörler

- 1-Uterin anomaliler
- 2-Plasenta dekolmanı(%10-15’inden sorumlu)
- 3-Servikal yetmezlik
- 4-Servikal konizasyon öyküsü
- 5-İkinci trimesterde servikal kısalma
- 6-Uterusun aşırı distansiyonu
- 7-İntraamniyotik enfeksiyon (koryoamniyonit)
- 8-Multipl bimanuel vaginal muayene (steril spekulum ve TVUSG dışında)

c) Fetal Faktörler

- 1-Çoğul gebelikler (%7-10 oranında preterm EMR)

Epidemiyolojik faktörler, seksüel birleşme, spekulum muayenesi, maternal egzersiz ve parite gibi faktörler preterm EMR riski ile ilişkili bulunmamıştır (4). Tüm bu bahsettiğimiz preterm EMR ile ilgili risk faktörlerine rağmen, preterm EMR olgularının büyük çoğunda hiçbir neden saptanamamıştır (3,4,6).

2.1.5. Preterm Erken Membran Ruptürünün Öngörüsü ve Önlemi

Preterm EMR görüldüğünde doğum çoğunlukla gereklidir veya kaçınılmazdır. İdeal olarak, EMR ‘nin öngörüsü ve önlenmesi, komplikasyonların önüne geçmek açısından önemlidir. Hastaların ilk başvurusunda detaylı bir şekilde anemnezi alınmalı ve EMR ile ilgili risk faktörleri sorgulanmalıdır. Bazı kişilerde tedavi ile önüne geçilebilecek, preterm EMR riskini azaltacak faktörleri arasında sigara kullanmak, cinsel yolla geçen enfeksiyonlar, üriner yolu enfeksiyonları ve polihidramnios sayılabilir (6).

Mercer ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif bir çalışmada; önceden preterm doğum öyküsü veya EMR öyküsü olan ile olmayan gebeler ayrı olarak incelenmiştir. Bakteriyal vaginosis, düşük vücut kitle indeksi ($<19,8$), EMR nedeni preterm doğum öyküsü, preterm eyleme bağlı önceki preterm doğum, serviks uzunluğunun kısa olması (≤ 25 mm), pozitif fetal fibronektin olmasının preterm doğum açısından önemli belirteçler olduğunu göstermişlerdir (41).

Daha önceki gebeliğinde EMR öyküsü olan hastalarla ilgili bir sonraki gebelikte bunu engellemeye yönelik yapılan çalışma çok az sayıdadır. Öyküsünde preterm EMR olan hastalara preterm doğumu engellemek amaçlı progesteron desteği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalarda membran ruptürü olanlar ayrı olarak ele alınmamıştır (49,50)

Buna rağmen, tekil gebeliği olan ve daha önceden membran ruptürü olsun ya da olmasın, spontan preterm doğumu olan her gebeye, 16.gestasyonel haftadan itibaren 24.gestasyonel haftaya kadar, spontan preterm doğum tekrar riskini azaltmak amaçlı progesteron tedavisi önerilmelidir (4). Bununla beraber transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümleri, servikal uzunlukla ilişkili preterm doğum riskini değerlendirmede güvenli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır, fakat bu çalışmalar da progesterondaki çalışmalar gibi az sayıdadır ve eksik yönleri bulunmaktadır (51). Bu nedenle spontan preterm

doğum hastalarında olduğu gibi, preterm EMR öyküsü bulunan hastalara da transvajinal servikal uzunluk taraması yapılabilir.

Serkraj uygulaması preterm doğumu önemli ölçüde azaltmakta, perinatal faydalar sağlayabilmektedir. Preterm doğum öyküsü ve ultrasonografi bulgularının beraber bulunduğu hastalara (devam eden tekil gebelik, 34.gestasyonel haftanın altında spontan preterm doğum öyküsünün bulunması ve 24.gestasyonel haftanın altında 25 mm'den kısa servikal uzunluk)vajinal progesteron ya da serklaj uygulanması planlanabilir (52). Bu çalışmaların dezavantajı, sadece preterm doğum şeklinde hastalar değerlendirilmiş olup, preterm EMR hastalarının ayrı olarak ele alınmamış olmasıdır.

Tüm bahsettiğimiz bu değerlendirme yöntemlerinin, EMR açısından yüksek riske sahip hastaların bir kısmını yakalamakta olduğunu ve preterm EMR'nin düşük riskli olgularda karşımıza çıktığını bilmeliyiz. Ayrıca hastaların takibi, değerlendirilme sıklığı ve tedavileri için uygun gestasyonel hafta ile ilgili veri bulunmamaktadır (4).

2.1.6. Erken Membran Rüptürü Sonrası Klinik Seyir

Membranların rüptürü ile aktif doğum eylemi başlangıcı arasında geçen süre, latent dönem olarak adlandırılır. Latensi döneminin uzunluğu önemlidir. EMR' den doğuma kadar geçen süre, membran rüptürünün meydana geldiği gebelik haftası ile ters orantılıdır (53). Term EMR olgularının % 50'sinde 12 saat, % 70'inde 24 saat, % 85'inde 48 saat, % 95'inde 72 saat içerisinde spontan aktif doğum eylemi başlar. Term'den uzaklaştıkça latent dönem uzayarak preterm EMR olgularının % 50'sinde 24-48 saat, %70-90'ında ise 7 gün içerisinde aktif doğum eylemi başlar (54). 32 ile 34.gestasyonel haftalar arasında EMR ile aktif doğum eylemi arasındaki ortalama süre 4 günüdür (55). 24-26.gestasyonel haftalarda EMR ile başvuran hastaların %50'sinde aktif doğum eylemi ilk bir haftada başlamaktadır (56). Aktif doğum eyleminde gelenler, koryoamniyonit olanlar ve güven vermeyen fetal iyilik testlerine sahip hastalar dışlandığında beklentisel olarak izlenen hastaların yaklaşık %50-60'ı EMR'den sonraki bir hafta içinde doğum yapmaktadır (57). Beklentisel olarak izlenen hastaların ortalama %20'sinde latent dönem 4 hafta veya daha uzun olabilmektedir (58).

Amniyosentez sonrası gelişen EMR olgularında ise durum daha iyidir. Yaklaşık %86 olguda işlem sonrası koryoamniyotik membranlar spontan olarak kapanmıştır (59).

Oligohidramniyos derecesi ile latent dönem arasında ters bir oran bulunmaktadır. Ciddi oligohidramniyos EMR ile fazla miktarda amniyon gelişine veya fetal durumun bozulmasıyla birlikte idrar çıkışının azalmasına bağlı oluşmaktadır (60).

Preterm EMR olan çoğul gebeliklerde latent dönem tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında daha kısadır (61).

İntraamniyotik enfeksiyon, ablasyo plasenta, aktif doğum eyleminin başlaması veya fetal distres gibi EMR'de görülen gebelik komplikasyonlarının meydana gelmesi latent dönemi kısaltmaktadır (54).

2.1.7. Erken Membran Rüptürü ile İlişkili Komplikasyonlar

Fetal membranlar, asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür. Erken membran rüptürü meydana geldiğinde anne ve fetusu etkileyen bir çok problem ortaya çıkmaktadır.

Preterm EMR'de en çok karşımıza çıkan komplikasyon enfeksiyondur. Preterm EMR hastaları arasında yaklaşık %15-25'inde klinik olarak belirgin intraamniyotik enfeksiyon bulunmaktadır (62).

İntraamniyotik enfeksiyon 27.gestasyonel haftadan önceki EMR vakalarında %41, 28-36.gestasyonel haftalarda %15, term EMR'de ise %2 oranında karşımıza çıkmaktadır (63). EMR karşımıza ne kadar erken haftalarda çıkarsa intraamniyotik enfeksiyon riski o kadar artmaktadır (12). İntraamniyotik enfeksiyon riski latent dönem uzadıkça artar (64). Postpartum endometrit ise preterm EMR olgularının % 2-13'ünde gelişir. Koryoamnionit ise uzamış preterm EMR, multipl vaginal muayene, erken gestasyonel hafta ve ciddi oligohidramnios durumlarında daha sık görülür (54). Koryoamnionit sonucu sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, renal yetmezlik ve yetişkin tipi respiratuar distres sendromu ortaya çıkabilmektedir (6). Enfeksiyon karşımıza postpartum dönemde de çıkabilmektedir. Yaklaşık %15-20 oranlarında postpartum dönemde enfeksiyon meydana gelmektedir (12).

Enfeksiyon dışında ablasyo plasenta önemli diğ er bir komplikasyondur. Preterm EMR hastalarının yaklaşık olarak %2-5'inde ablasyo plasenta meydana gelmektedir (65). Perinatal yaşam sınırına yakın ya da öncesinde, beklentisel yaklaşım ile yönetilen EMR olgularında nadir de olsa ciddi komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında dilatasyon ve küretaj gerektiren plasenta retansiyonu veya kanaması (%12), annede sepsis (%0,8) ve anne ölümü (%0,14) yer almaktadır (66).

Preterm EMR'de karşımıza çıkan komplikasyonlar arasında prematürite fetus açısından en önemli risktir (4). Prematuriteye bağlı olarak karşımıza yenidoğanda; respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama ( VK), bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriosus (PDA), yenidoğan bakım birimlerinde uzun kalış süreleri ve neonatal sepsis oluşabilmektedir. EMR sonrası yenidoğanda meydana gelen bu komplikasyonların sıklığı ve şiddeti, membran rüptürü ve doğum sırasındaki gestasyonel hafta ile ters orantılıdır (6).

Respiratuar distres sendromu, preterm EMR'den sonra gözlenen en sık, şiddetli ve akut bir morbiditedir (67). Respiratuar distres sendromu (RDS), preterm EMR olgularının %10-40'ında görülür ve neonatal ölümlerin %40-70'inden sorumludur (54).  nceki görüşlerin aksine literatürdeki yeni kanıtlar, preterm EMR olgularında pulmoner maturasyonda artış olmadığı yönündedir (68). Nekrotizan enterokolit, ventrikül içi kanama ve sepsis erken preterm doğumda sık gözlenmekle beraber, terme yakın olgularda nadir olarak görülmektedir. İnteruterin enfeksiyonun eşlik ettiği preterm EMR olgularında n rogeleşimsel bozukluk riski artmaktadır (69). Ayrıca erken gestasyonel haftalarda meydana gelen EMR olgularında yenidoğanda beyaz cevher hasarı oluşabilmektedir (70). Enfeksiyonlar ve enflamasyon ile indüklenmiş sitokinlerin, bu sonuçlara neden olan direk nörotoksik etkileri olduğu bildirilmiştir. Serebral palsy ve kistik periventr k ler lökomalazi, preterm EMR'den sonra sık görülen koryoamniyonit ile ilişkilendirilmiş sekellerdir (71). Terminden uzak EMR'lerde kronik akciğer hastalığı, görsel veya işitsel sekeller, mental retardasyon, geleşimsel ve motor gerilik, serebral palsy veya ölüm gibi uzun dönemde ciddi perinatal morbiditeler olabilmektedir. 32.gestasyonel hafta sonrası uzun dönemde morbidite ve ölüm sık

olarak karşımıza çıkmamaktadır (10). Diğer neonatal komplikasyonlardan biri de fetal pulmoner hipoplazidir. Pulmoner hipoplazi ikinci trimesterde ortaya çıkan, %70'e yakın mortaliteye sahip ciddi bir komplikasyondur. 22. haftaya kadar olan preterm EMR olgularının % 26'sında karşımıza çıkmaktadır (54). Normal akciğer gelişimi ve solunum hareketleri için yeterli amniyon sıvısı gereklidir. 16-28.gestasyonel haftaları arasında akciğerin kanaliküler evresi gerçekleşmektedir (6). Dolayısıyla gebeliğin ikinci üç ayında fetal akciğer gelişimi EMR'ye duyarlıdır (72). Latent periyot uzadıkça ve oligohidramniyos derecesi arttıkça görülme riski artmaktadır. Gestasyonel hafta azaldıkça pulmoner hipoplazi riski de ters olarak artış göstermektedir (53). Ciddi oligohidramniyosun getirdiği bir problem de iskelet deformiteleridir. İskelet deformiteleri ise 22.gestasyonel haftaya kadar EMR olan olguların % 12'sinde görülür (54). Ayrıca uzamış oligohidramniyos; Potter yüzü (düşük kulak çizgisi, epikantal katlantılar), ekstermite kontraktürleri veya pozisyonel anormallikler gibi başka deformasyonlara da neden olabilir. Orta trimester EMR sonrası konservatif olarak izlenen olguların yaklaşık %1,5'inde görülmektedir. Uzamış oligohidramniyos olgularında bu oran %27'ye kadar ulaşmaktadır (66).

2.1.8. Erken Membran Rüptürünün Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

EMR çoğunlukla klinik bir tanıdır. EMR tanısı klinik hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bilgilerine bağlıdır. Muayene sırasında enfeksiyona neden olabilecek riskli girişimlerden kaçınmak gerekir. Bimanuel muayene enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ayrıca spekulum muayenesine katkısı çok azdır. Muayene spekulumla yapılmalı, aktif doğum eylemi başlamadıkça bimanuel muayeneden kaçınılmalıdır (73,74). Steril spekulum muayenesi; servikal dilatasyonun ve efasmanın değerlendirilmesine, servisit, umbilikal kord prolapsusu gibi durumların görülebilmesine ve uygun şekilde servikal ve vajinal kültür alınmasına olanak sağlar (4). Steril spekulum kullanılarak arka fornikte amniyon sıvısının göllendiğinin veya servikal kanaldan berrak akıntısının geldiğinin izlenmesi, membran rüptürünün kesin tanısını koymamızı sağlar (1). Gebenin muayenesi aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılmalıdır. Vajinal muayenede vajen arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. PPRM, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen

sadece ıslaktır. Valsalva manevrası yapılırsa servikal kanaldan vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniyotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir (5,75). Steril spekulum muayenesi ile yapılan klinik değerlendirme tanıda altın standarttır.

Membran rüptürü için birçok tanı testi önerilmişse de, hiçbiri tam anlamı ile güvenilir değildir. Ayırıcı tanıda; idrar kaçırma (üriner inkontinans), fizyolojik ya da bakteriyel vaginosisde olabilecek yoğun vaginal akıntı ve olası doğum eylemine işaret edebilecek servikal mukus gelişi araştırılmalıdır.

Azalmış amnion sıvısının leopold muayenesi veya ultrasonografi ile tespiti tek başına tanıyı doğrulamaz, ancak uygun klinik yaklaşımı tespit etmeye yardım edebilir (54). Servikal kanaldan sıvı gelişinin direkt görülmesi dışındaki tüm klinik bulguların ve tanı yöntemlerinin tanısal doğruluğu sınırlıdır. Üstelik membran rüptürü süresi 1 saati geçtiğinde bazı testlerin doğruluk oranı azalır. Sadece klinik değerlendirmeye güvenmek ise yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranlarını artırmaktadır.

Şüpheli membran rüptürü öyküsü veren bazı olgular, negatif spekulum bulguları ve ultrasonografik olarak normal amniyotik sıvı hacmine sahiptir. Sonrasında, belirgin membran rüptürü kliniği görülebilir. Bu tür olgularda, ilk zamanda zayıflamış zardan transüstasyon yolu ile sıvı akışı olup olmadığı konusu genellikle belirlenemez. Şüpheli öyküsü olup, fizik muayene bulguları normal olan kadınlar, inatçı veya tekrarlayan semptomları olması halinde tekrar başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

Kesin tanı konulamıyorsa, diğer yardımcı yöntemlere başvurulur. Bunlardan bir tanesi nitrazin indikatör testidir. İlk olarak 1933 yılında Temesvary vajina pH'ını, 5,2-6,0 arasında değişen asidik bir pH olarak bildirmiştir. Amniyotik sıvı pH'ı 7,0-7,7 arasında değişen alkali bir ortamdır. Nitrazin kağıdı vaginal pH ölçülmesi esasına dayanan testlerdir. Nitrazin kağıdı, dinitrophenylazonaphtoldisulfonat ile muamele edilmiş bir pH indikatörüdür. pH aralığı 4,5-7,5'dir. Bu pH aralığında yedi farklı renk değişikliği göstermektedir. Bromtimol mavisine oranla daha dar bir pH aralığı mevcut olup pozitif vaklardaki karakteristik mavi renk pH 6,4-6,8 aralığında ortaya çıkmaktadır. Yanlış pozitiflik %4-15 arasında görülebilmektedir. Yanlış pozitifliğin vajinanın kan, semen,

antiseptik solüsyon, enfeksiyon ile kirlenmesine bağlı olarak gelişen alkalizasyona bağlı olduğu bildirilmiştir (76). Yalancı negatif sonuçlar %12,9 oranında görülmektedir (77,78). Bu olayın uzamış vakalarda amniyotik sıvı drenajının azalması ve asidik vajina pH'nın yeniden kurulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diğer kullandığımız testlerden biri olan fern testi ise kuruyan amniotik sıvının mikroskopik kristalizasyonuna dayanır. Papanicalou 1946 yılında, cam bir slayt üzerine alınan servikal mukusun kristalizasyon gösterdiğini belirtmiştir. Cam slayt üzerinde kristalizasyon sonrası servikal mukusun aldığı görüntü palmiye yaprağına benzemesinden dolayı bu olay 'palmiye yaprağı fenomeni' olarak adlandırılmıştır. Amniyotik sıvıdan farklı olarak servikal mukusun koyu, geniş ve kalın bir fern paterni oluşturduğu görülmüştür. Parmak izi veya, semen ve servikal mukusla kontaminasyon ya da teknik hatalara bağlı (kuru fırça kullanma) yalancı negatiflik artar (79). Fern testin, doğum eyleminde olmayan hastalarda duyarlılığı % 51, seçiciliği ise % 70, doğum eylemindeki hastalarda ise duyarlılık % 98, seçicilik % 88 olarak bildirilmiştir.

Preterm EMR'nin erken ve kesin tanısı, gestasyonel yaşa göre en uygun obstetrik yaklaşımı planlamak ve komplikasyonları (kord prolapsusu, koryoamnionit, neonatal sepsis gibi) azaltmak için çok önemlidir (41). Ancak yanlış pozitif sonuçlar; hospitalizasyon, antibiyotik tedavisi, steroid ve doğum eylemi indüksiyonu gibi gereksiz obstetrik girişimlere neden olur (80). Preterm EMR'nin erken ve kesin tanısı, gebelik sonuçları için çok önemli olduğundan, tanıda şüphe söz konusu ise amniyon-boya (tampon test) testi önerilebilir. Bu testte, amniyotik kaviteye indigo karmin boyası verilerek 20-30 dakika içerisinde vaginal tamponun mavi renkte boyanıp boyanmadığına bakılır. Bazı araştırmacılar bu yöntemi EMR tanısında altın standart olarak kabul etse de, bu invazif yöntem, kanama (plasenta dekolmanı), enfeksiyon, abortus ve iyatrojenik EMR gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle tanıda, invazif olmayan, hızlı, kesin, düşük maliyetli testlere ihtiyaç vardır.

Günümüzde preterm EMR tanısında kullanılan yöntemlerin sınırlamalarından dolayı, araştırmacılar alternatif ve daha objektif bir test arayışı içindedir. Bu testlerin temeli, serviko-vaginal sıvıda membranların rüptürü

durumunda bulunabilecek birtakım biyokimyasal belirteçlerin varlığına dayanmaktadır. Alfafetoprotein (AFP) (81) , fetal fibronektin (fFN) (82), insülin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)(83), prolaktin (84), human koryonik gonodotropin- β subunit (β -hCG)(85) , kreatinin, üre (86) , laktat (87), ve plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1)(88,89) bu amaçla araştırılmış belirteçlerdir. Ancak bu testlerin sonuçları oldukça değişkendir. Proteomik teknoloji ile intraamniotik enfeksiyonlarda (90) ve preterm eylemde (91) kullanılabilecek yeni protein biyomarkırlar tanımlanmasına karşın, bu teknoloji henüz preterm EMR’de kullanılamamıştır.

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 gerektirmediğinden minimal invazif ve oldukça hızlıdır. Yatakbaşı uygulanabilen ve yaklaşık 5-10 dakikada sonuç veren bu test, amnion sıvısında yüksek düzeyde (2000-25000 ng/mL), maternal kanda ise düşük konsantrasyonlarda (5-25 ng/mL) bulunan, 34-kDa ağırlığındaki plasental alfa-mikroglobulin-1’i 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. 203 gebenin katıldığı bir çalışmada amnisure testinin sensitivitesi ve spesifitesi %98,9 ve %100 olarak açıklanmıştır. 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 (88). PAMG-1 immunoassay test, 11-42. gestasyonel haftalarda kullanılabilmekte ve konvansiyonel kombine klinik testlere göre (nitrazin, ferning, vaginal sıvı varlığı), EMR tanısında daha iyi sonuçlar vermektedir (89). Zamanla bu gibi non-invazif testler, geleneksel klinik değerlendirme ve amnion-boya testinin yerini alabilir (88).

EMR tanısında kullanılan noninvazif testlerin performans değerleri Çizelge 2.1’de gösterilmiştir (92).

Çizelge 2. 1. Biyokimyasal testler

Test	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
Nitrazin (Ph)	+/-	90-97	16-70	63-75	80-93
Fern ve/veya sıvı göllenmesi	+/-	51-98	70-88	84-93	87-97
AFP	>30 µg/L	90-94	95-100	94-100	91-94
Fetal fibronektin	>50 µg/L	97-98	70-97	74-93	98-100
IGFBP-1	>3 µg/L	74-97	74-97	73-92	56-87
Prolaktin	>30-50µIU/mL	70-95	76-78	72-84	75-93
β-hCG	40-65 µIU/mL	68-95	70-95	73-91	78-97
Laktat	>4,5mmol/L	79-86	88-92	88-92	78-87
Üre ve Kreatinin	>0,12-0,6mg/dL	90-100	87-100	94-100	91-100
PAMG-1	>5,0ng/mL	98-99	88-100	98-100	91-99

2.1.9. Erken Membran Ruptürü Olan Gebeye Yaklaşım

EMR tanısı kesinleştikten sonra her olguda gestasyonel hafta, fetal prezentasyon, doğum eyleminin başlamış olup olmaması ve fetal iyilik hali belirlenmelidir. Gestasyonel hafta son adet tarihi ve özellikle birinci trimesterde

yapılan ultrasonografi bulgularıyla doğrulanmalıdır. Ayrıca yeni doğan yoğun bakım ünitesinin olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Muayene esnasında intrauterin enfeksiyon, plasental ablasyon ve olası fetal stres değerlendirilmelidir. Spekulum ile muayene esnasında her hastadan; Neisseria gonore ve Klamidya trochomatis için servikal kültür, grup B beta-hemolitik streptokok (GBS) için ano-vajinal kültür ve idrar kültürü alınmalıdır. Ultrasonografi ile gestasyonel hafta, amniyotik sıvı hacmi, gerektiğinde fetal büyüme, fetal anomaliler ve fetal prezentasyon değerlendirilmelidir (93). Preterm EMR hastalarında bir süre elektronik fetal kalp ve uterin aktivite monitorizasyonu yapılarak, olası anormal kalp atımları ve uterin kontraksiyonlar saptanmalıdır (94). Güven vermeyen fetal durumlar veya klinik koryoamniyonit varlığında, kord prolapsusu durumunda doğum endikasyonu bulunmaktadır. Vajinal kanama varlığında, plasenta ablasyonu olasılığı akılda tutulmalı ve fetal iyilik hali, kanama miktarı ve gestasyonel haftaya göre doğum planlanabilir (4). sBu saydığımız olasılıkların yokluğunda, preterm EMR için konservatif yaklaşım düşünülebilir. Konservatif yaklaşımın en önemli yararı gestasyonel haftaya bağlı meydana gelen prematüritenin morbiditesinin azaltılmasıdır. Bu süreç esnasında kord prolapsusu, ablasyo plasenta, perinatal enfeksiyon, acil doğum, ve fetal ölüm gibi riskleri göz önünde bulundurmalıyız.

Genel olarak tanının tam olarak kesinleştirilemediği durumlarda, şüpheli membran rüptürü öyküsü veren, negatif spekulum bulguları ve ultrasonografik olarak normal amniyotik sıvı hacmine sahip olan olgularda sonrasında belirgin membran rüptürü kliniği görülebilir. Şüpheli öyküsü olup, fizik muayene bulguları normal olan kadınlar, inatçı veya tekrarlayan semptomları olması halinde tekrar başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Pet takibine alınarak yakından takip edilmelidir. Ateş, kötü kokulu vajinal akıntı gibi koryoamniyonit bulguları hastaya anlatılmalıdır. Bu bulgulardan herhangi birinin olması durumunda başvurması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir (6).

2.1.10. Termde Erken Membran Rüptürüne Yaklaşım ve Tedavisi

Miadında gebelerin yaklaşık %8'i spontan uterin kontraksiyonlar olmaksızın membran rüptürüyle komplikedir. Günümüze kadar, yönetim

genellikle, 6-12 saat içinde uterin kontraksiyonlar başlamazsa, doğum indüksiyonudur. Bu yaklaşım, koryoamniyonite bağlı maternal ve fetal komplikasyonlar nedeniyle yaklaşık 50 yıldan beri kullanılmaktadır (95). Yapılan bir çalışmada, doğum indüksiyonu ile yönetilen term EMR olguları ile izlem yöntemi ile yönetilenler karşılaştırılmıştır. Artmış sezaryan oranları olduğunu bildirmişlerdir (96). Daha sonra yapılan toplam 5042 membran rüptürü olan olguyu içeren randomize bir çalışmada, izlem ve indüksiyonla yönetimin sonuçları değerlendirilmiş ve ayrıca intravenöz oksitosin indüksiyonuyla prostoglandin E2 indüksiyonunu karşılaştırmışlardır. Sonuçta intravenöz oksitosin ile doğum indüksiyonunun tercih edilmesini bulmuşlardır. Sezaryan oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve ayrıca intrapartum ve postpartum enfeksiyon sıklığının anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır (97). Ayrıca yapılan bir metaanalizde (12 çalışma, 6814 hasta) doğum indüksiyonunun sezaryan ve operatif doğum risklerini arttırmadan koryoamniyonit, endometrit ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı sıklığını azalttığı gösterilmiştir (98).

Mekanik yöntemler kullanılarak servikal incelmanın sağlanmaya çalışıldığı durumlarda da enfeksiyon önemli bir problemdir. Bununla birlikte foley katater gibi yöntemlerin uygulanması için yeterli veri bulunmamaktadır.

İki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde profilaktik antibiyotik kullanımının enfeksiyona bağlı morbiditeyi azalttığı bildirilse de, her iki çalışmada da doğum indüksiyonu standart bir uygulama değildir. Bu nedenle miad gebelerde grup B beta-hemolitik streptokok (GBS) tedavisi için endikasyon bulunmadığı sürece rutin antibiyotik kullanımı için yeterli kanıt bulunmamaktadır (99, 100).

ACOG (The American Collage of Obstetricians and Gynecologists) 2013 bülteninde, 37.gestasyonel hafta üzerinde EMR teşhisi konulan gebelerde, spontan olarak doğumun başlamamış olması durumunda, eğer doğum için herhangi bir kontraendikasyon yoksa, oksitosin ile doğum indüksiyonu yapılması önerilmiştir. Ancak hastanın indüksiyon tedavisini istememesi durumunda, hastaya uzayan EMR'nin olası riskleri anlatıldıktan sonra, fetal durum güven verici ve klinik seyir iyi olduğu sürece bekleme yaklaşımı kabul edilebilir. Oksitosin ile indüksiyon tedavisinde, tedavinin başarısız olduğuna ve sezaryan ile

doğum kararı vermeden önce, latent faz için yaklaşık 12-18 saat beklenilmeli ve buna göre başarısız indüksiyona bağlı sezaryan kararı alınmalıdır (4). Aktif eylem fazına kadar, dijital vajinal muayeneler asgari ölçüye indirilmelidir.

2.1.11. Preterm Erken Membran Ruptürüne Yaklaşım ve Tedavisi

Fetal stres, klinik koryoamniyonit veya belirgin ablasyo plasenta varlığı doğum kararının alınması için gestasyonel haftaya bakılmaksızın kesin endikasyonlardır, diğer durumlarda gestasyonel haftaya göre doğum kararı düşünülmelidir (4).

Doğum 34.-37. gestasyonel haftalar arasında olursa, ciddi akut neonatal mortalite ve morbidite nadirdir (37). 34. ile 37. gestasyonel haftalar arasında konservatif yaklaşımın, yenidoğan sonuçlarında belirgin bir iyileşme yapmadan, gebelik süresini uzatmasının yanında, koryoamniyonit riskinde artış (%16' ya karşı %2, p:0,001) ve yenidoğan umbilikal kord pH'ında düşüşe (7,35'e karşı 7,25, p:0,009) neden olduğu gösterilmiştir (6). 34. İle 37. gestasyonel haftalar arasında toplam 736 hastanın değerlendirildiği 2 randomize kontrollü çalışmada, hastalara doğum indüksiyonu verilmiş ya da konservatif yaklaşım uygulanmıştır (101, 102). Her iki çalışmanın sonuçları dahil edildiğinde, doğum indüksiyonunun istatistiksel olarak neonatal sepsis oranlarını azaltmadığı görülmüştür (34. gestasyonel haftada % 2,7, 37. gestasyonel haftada % 4,1). Buna karşın, doğum indüksiyonunun koryoamniyonit riskini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur (34. gestasyonel haftada % 1,6, 37. gestasyonel haftada % 5,3). Benzer şekilde 236 preterm EMR'li hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, 34. gestasyonel haftadan sonra konservatif yaklaşımın belirgin bir yararı olmadığı gösterilmiştir (103). Buna karşın doğum için en uygun gestasyonel hafta konusunda halen net bir görüş birliği yoktur. 34.-37. gestasyonel haftaları arasında konservatif yaklaşımın getirdiği riskler koryoamniyonit, uzamış membran ruptürü ve buna bağlı oligohidramniyosdur. Mevcut veriler ışığında, 34. gestasyonel haftayı bitirmiş, preterm EMR olgularında doğum önerilmektedir. Fakat hastanın doğumu kabul etmemesi durumunda, konservatif yaklaşımın riskleri ve yararları hakkında hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir ve konservatif yaklaşım 37. gestasyonel haftayı geçmemelidir (4).

Termden uzak preterm EMR hastalarından doğan bebeklerde, ciddi akut morbiditeler, uzun dönem komplikasyonlar ve ölüm görülmektedir. Bu komplikasyonların sıklığı doğumdaki gestasyonel yaş azaldıkça artmaktadır (6). Bu nedenle 34. gestasyonel haftadan önce meydana gelen preterm EMR'si olan stabil olgularda, belirgin vajinal kanama, ablasyo plasenta, güven vermeyen fetal kalp monitorizasyonu, kord prolapsusu, intrauterin enfeksiyon ve ilerlemiş eylem gibi durumların dışında gebeliği uzatmak, gestasyonel yaşı büyütmek için hastaneye yatışı gerektiren konservatif yaklaşım önerilmektedir (104).

Konservatif yaklaşımda; zar iyileşmesini sağlamak ve enfeksiyon riskini azaltmak için modifiye yatak istirahati, gebeliği uzatmak ve enfeksiyöz morbiditeyi azaltmak için geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, fetal akciğer maturasyonu için doğum öncesi kortikosteroid tedavisi ve nöroprotektif etkisi nedeniyle MgSO₄ tedavisini içermelidir (93). Amaç gestasyonel yaşı olabildiğince büyütmek ve böylece gestasyonel yaş ile ters oranda görülen prematürite ve prematüritenin komplikasyonlarını azaltmaktır.

Konservatif yaklaşım esnasında, preterm eylem bulguları, plasenta dekolmanı, koryoamniyonit, umbilikal kord basısı, umbilikal kord prolapsusu ve fetal distres açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Fetal gelişimin değerlendirilmesi için periyodik ultrasonografi yapmak ve periyodik fetal kalp atımının monitorizasyonu görmek gerekir. Kontrollerin sıklığı ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır (4). Fakat fetal iyilik halinin günlük olarak değerlendirilmesi en yaygın kabul edilebilir görüştür. Bu amaçla biyofizik profili kullanılabilirse de, oligohidramniyosa bağlı olan kord basısından kaynaklanabilecek değişken veya geç deselerasyonların ve başlayabilecek uterin kontraksiyonların saptanması için fetal kalp monitorizasyonu kullanılması daha yararlı olacaktır. Bu süreç boyunca dijital serviks muayenesinden, intrauterin enfeksiyon riskinin azaltılması ve latent dönemin uzaması açısından, gerekmedikçe kaçınmak gerekir (6).

Preterm EMR hastalarında koryoamniyonitin tanısı için şüpheli bir yaklaşım sergilemek gerekir, çünkü erken belirti ve bulgular belirgin olmayabilir (4). Enfeksiyonun erken teşhisini koymak çok önemlidir. Koryoamniyonitte fetal ve neonatal morbidite belirgin şekilde artmaktadır. Yapılan bir araştırmada, aynı

gebelik haftası eşleştirilmiş enfekte olmayan annelerden doğan kontrollere göre, koryoamniyonit sonrası doğan bebeklerde perinatal ölüm, intraventriküler kanama ve yenidoğan sepsisinde 2-4 kata kadar artış bildirilmiştir (12). Preterm yenidoğanlardaki intraamniyotik enfeksiyon, 3 yaşında artmış serebral palsi oranları ile ilişkilidir (69). Koryoamniyonit tanısı için tek güvenli belirteç ateş ve EMR'ye eşlik eden 38°C veya üstündeki ateş, enfeksiyonu düşündürür. Maternal veya fetal taşikardi, uterin hassasiyet artışı ve kötü kokulu vajinal akıntının olması koryoamniyonit lehine bulgulardır. BK değeri tanı koymada yardımcı olabilir. İlk başvuruda saptanan bazal değere göre BK değerinde artış, enfeksiyon lehinedir. Fakat doğum öncesi kortikosteroid kullanımı sonrası 5 ile 7 gün içinde BK ölçümü yapılmış ise, BK değerinde yalancı bir yükselik görülür. Tanıyı doğrulamak amaçlı amniyosentez yapılabilir. Amnion sıvısında artmış beyaz küre, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH), azalmış glukoz seviyesi ile direkt ve kesin tanıya götürecek olan pozitif gram boyama veya amnion sıvı kültürü incelemeleri ile tanı konabilir. Fakat amnion sıvı kültürünün geç çıkması bir dezavantajdır. Ayrıca EMR olgularında oligohidramnios nedeniyle amniyosentez işlemini uygulamak zordur. Bu nedenle amniyosentez ile tanı preterm EMR ile başvuran olgularda rutin bir işlem olarak kabul edilmemektedir. Koryoamniyonit tanısı konulduğu zaman beklenmeden ve özellikle de vajinal yolla doğum gerçekleştirilmelidir (105).

2.1.12. Preterm Erken Membran Rüptüründe Antenatal Kortikosteroid Kullanımı

Preterm EMR olgularında başvuru anında antenatal kortikosteroid uygulamasının yenidoğan mortalite, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit risklerini azalttığı yapılan birçok klinik çalışmanın sonucu olarak gösterilmiştir (106, 107). Yapılan bir meta-analizde preterm EMR sonrası, antenatal steroid uygulamasının RDS (%20'ye karşı %35,4), İVK (%7,5'e karşı %15,9) ve nekrotizan enterokolit (%0,8'e karşı %4,6) risklerini belirgin olarak azalttığını; maternal (%9,2'ye karşı %5,1) veya yenidoğan (%7'ye karşı %6,6) enfeksiyonu risklerini artırmadığını göstermiştir (108). Mevcut kanıtlara göre, gestasyonel yaştan bağımsız olarak, antenatal kortikosteroid

uygulaması maternal veya yenidoğanda enfeksiyon riskini artırmadığı yönündedir (4). 24.ve 34. gestasyonel haftalar arasında preterm doğum riski olan tüm gebelere, tek doz kortikosteroid uygulaması önerilmektedir (109). Yapılan bir Cochrane meta-analizinin sonucuna göre, membranların durumundan bağımsız olarak tüm preterm doğum riski taşıyan gebelere tek doz antenatal kortikosteroid uygulamasını önermiştir (106).Yaşama sınırı öncesi fetuslarda antenatal kortikosteroid uygulaması ile ilgili yeterli veri bulunmamakta ve bu nedenle anetanatal kortikosteroid uygulaması şimdilik önerilmemektedir (4). 34. gestasyonel hafta sonrasında rutin kortikosteroid kullanımının fayda sağlayabileceğine dair kanıt yoktur.

24. ve 34. gestasyonel hafta arasında 299 kadına randomize olarak betametazon ve deksametazon uygulanmıştır ve bu iki ilaç major neonatal morbidite oranını azaltmada benzer etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (110). Buna göre betametazon, 12 mg IM, 24 saat ara ile 2 doz ya da dexametazon, 6 mg IM, 12 saat ara ile 4 doz uygulanabilir.

Haftalık kortikosteroid uygulamasının düşük doğum ağırlığı ve küçük baş çevresi ile ilişkili bulunmasından dolayı önerilmemektedir (111, 39, 112). Preterm EMR olgularında ikinci kortikosteroid kurtarma kürü uygulaması halen çelişkili olup, bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır (4).

2.1.13. Preterm Erken Membran Rüptüründe Tokoliz

Preterm EMR’de tokoliz kullanılması halen tartışmalı ve pratikte değişkenlik gösteren bir konudur (113). Profilaktik tokoliz kullanımının önerilmesi ya da önerilmemesini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (4). Prospektif çalışmalardan elde edilen bazı verilere göre, preterm EMR’de profilaktik tokolizin uterus kontraksiyonlarından önce verilmesi durumunda gebelik süresini uzatabileceği yönündedir (114) . Toplam 8 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, sadece iki çalışmada hastalara antibiyotik ve kortikosteroid verildiğinden dolayı, sonuçları sınırlıdır (115). 34. gestasyonel haftanın altında tokolitiklerin kullanılması, latent periyodu uzatmakta fakat koryoamniyonit riskini arttırmaktadır. Sonuç olarak profilaktik tokoliz uygulaması

gebelik süresini uzatmaktadır, koryoamniyonit riskini arttırmaktadır ve maternal ve neonatal sonuçlara anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (116).

Uterin kontraksiyonlar başladıktan sonra verilen terapötik tokolizin gebeliği uzattığı gösterilememiştir. Ayrıca yenidoğan mortalite ve morbiditesine pozitif bir katkı sağlamamaktadır (4). Bu nedenle terapötik tokoliz önerilmemektedir (4, 117). Genel kural olarak, tokolitikler verilecekse, kortikosteroidlerle eş zamanlı verilmelidir. Kullanıldıkları gebelik haftaları tartışmalıdır, fakat kortikosteroidler genellikle 34.gestasyonel hafta sonrası kullanılmadıkları ve bu zamandan sonra preterm yenidoğanlarda perinatal sonuçlar genellikle iyi olduğu için, çoğu klinisyen, 34. gestasyonel hafta veya sonrasında tokolitiklerin kullanımını önermemektedir (118). Preterm EMR’de tokolizi ancak steroid tedavisini tamamlamak veya hastanın üst merkeze transferi için zaman kazanmak amacı ile kullanılmalıdır (6).

2.1.14. Erken Membran Rüptüründe Grup B Beta–Hemolitik Streptokok Kemoprofilaksisi

EMR tanısı konulan ve GBS taşıyıcılığı bilinmeyen her gebeden başlangıçta GBS için ano-vajinal kültür alınmalıdır (93). İntrapartum GBS kemoprofilaksisinin, erken dönem GBS’ye bağlı neonatal sepsis ve mortalite insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. GBS kültür sonuçları pozitif veya bilinmeyen ve doğumun yakın olduğu durumlarda GBS profilaksisi endikedir. Ancak genellikle son beş hafta içinde negatif GBS test sonuçları olan kadınlara GBS profilaksisi verilmez (119). Doğumdan en az 4 saat önce intravenöz penisilin enjeksiyonu tedavi protokollerinden ilk seçenektir.

Preterm EMR hastaları, daha önce tedavi alıp almamalarından bağımsız olarak doğum sırasında olası vertikal geçişi önlemek amacıyla intrapartum GBS profilaksisi almalıdır (4). Antibiyotik başlama kararı bireyselleştirilmeli, hastanın birkaç gün içindeki doğum olasılığı göz önüne alınmalıdır. GBS kültürü pozitif olan preterm EMR olgularında GBS profilaksisine başlandıktan sonra konservatif yaklaşıma karar verilirse, antibiyotikler kesilerek doğum eylemi sırasında tekrar profilaksi başlanabilir. Ancak tekrarında kültür negatif saptanırsa preterm doğum bile olsa profilaksi endikasyonu yoktur. Eğer sonradan hastada

asenden enfeksiyon, koryoamniyonit gelişirse, tedavi geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle yapılmalıdır. Birçok protokol ampisilini kapsamakta dolayısı ile GBS için de etkin olmaktadır. Çizelge 2.2’de tedavi seçenekleri gösterilmiştir (120).

Çizelge 2. 2. Doğumda Grup B streptokok profilaksisi için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri.

İlaç	Doz
İlk seçenek	
Penisilin G	5 milyon ünite intravenöz yükleme sonrası doğuma kadar her 4 saatte 2.5 milyon ünite
Ampisilin-Sulbaktam	2 gr. intravenöz başlangıç dozunun ardından doğuma kadar her 4 saatte 1 gr.
Penisilin allerjisi varsa	
Sefazolin*	2 gr. intravenöz başlangıç dozunun ardından doğuma kadar her 8 saatte 1 gr.
Klindamisin†	Doğuma kadar her 8 saatte 900 mg. intravenöz
Eritromisin†	Doğuma kadar her 6 saatte 500 mg intravenöz
Penisilin allerjisi var ve eritromisin ile klindamisin GBS rezistansı varsa	
Vankomisin	Doğuma kadar her 12 saatte 1 gr. intravenöz

GBS: Grup B streptokok

* Penisilin allerjisi var ancak anafilaksi için yüksek risk yoksa

† Penisilin allerjisi var ve anafilaksi için yüksek risk varsa

2.1.15. Preterm Erken Membran Ruptüründe Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı

Termden uzak preterm EMR’nin konservatif yönetimi sırasında antibiyotik kullanımının amacı; enfeksiyonun EMR’nin hem sebebi hem de izlem esnasında bir sonuç olarak karşımıza çıkması ve erken doğum ile ilgili olmasıdır.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gebelik süresini uzattığı, maternal ve neonatal enfeksiyonları azalttığı ve gestasyonel yaşa bağlı morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir (62,121,122). Yapılan bir meta-analizde antimikrobiyal tedavi verilen gebelerde daha az koryoamniyonit, yenidoğanlarda daha az sepsis ve gebeliğin 7 günden daha fazla uzadığı görülmüştür (57). Diğer bir çalışmada antimikrobiyal tedavi verilen gebelerin yenidoğanlarında respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit ve toplam istenmeyen gebelik sonuçları anlamlı şekilde daha azdı ve gebelik süresi anlamlı şekilde daha uzundu (122). Fakat bir araştırmada, amoksisilin-klavulanat rejimi yenidoğanda artmış nekrotizan enterokolit ile ilişkili bulunmuştur ve buna bağlı olarak bu rejim önerilmemektedir (123).

Perinatal mortalitede anlamlı bir azalma olmasa da, kısa dönem neonatal morbiditeyi azaltıyor olmasından dolayı geniş spektrumlu antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmektedir. Pek çok farklı tedavi seçeneğinin faydası gösterildiğinden optimal bir antibiyotik rejimi bulunmamaktadır (62). 34. gestasyonel haftanın altında karşılaşılan preterm EMR olgularına, 7 gün süre ile intravenöz ampisilin ve eritromisin verilmesi önerilebilir (62, 121). Yapılan diğer bir çalışmada, 48 saat süre ile intravenöz ampisilin (her 6 saatte, 2 gr) ve eritromisin (her 6 saatte, 250 mg) verilmesini takiben oral amoksisilin (her 8 saatte, 250 mg) ve eritromisin (her 8 saatte, 333 mg) önerilmiştir (122). Her ne kadar beta-laktam antibiyotiklere karşı alerjisi olan hastalarda, alternatif tedavi rejimleri oluşturmak için yapılmış çalışmalar eksik olsa da, tek başına eritromisin kullanılabilir (4). NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) çalışmasına dayalı olarak Amerika Birleşik Devletlerinde en sık kullanılmakta olan rejim, ilk 48 saat intravenöz ampisilinle birlikte eritromisin, takip eden 5 gün boyunca ise oral amoksisilinle birlikte enterik kaplı eritromisin tedavisidir (54).

2.1.16. Preterm Erken Membran Rüptüründe Magnezyum Sülfat Kullanımı

İlgili yayınlarda preterm doğum eylemi veya preeklamsi nedeniyle magnezyum sülfatla tedavi edilen annelerin çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarında 3. yılda azalmış bir serebral palsy insidansı bulunmuştur (124).

Epidemiyolojik kanıtlar magnezyum sülfat tedavisinin fetal nöroprotektif etkiye sahip olduğunu gösterdiğinden, bu hipotezi araştırmak için randomize araştırmalar tasarlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 24. ile 32. haftalar arasında preterm EMR veya preterm eylem nedeniyle başvurmuş hastalarda neonatal ölüm ve serebral palsy oranı magnezyum sülfat ile tedavi edilen kadınlarda daha düşük bulunmuştur (125). Mittendorf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, maternal magnezyum sülfat infüzyonu uygulamasının artmış perinatal ölümlerle bir ilişkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (126).

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, 32. gestasyonel haftadan önce doğumun beklenildiği durumlarda, nörol koruma için magnezyum sülfat kullanılmasının yenidoğanda serebral palsy riskini azalttığı bulunmuştur (127). En iyi magnezyum sülfat tedavi rejimi ve dozu hakkında halen bir ortak görüş bulunmazken, farklı merkezlerde farklı tedavi dozu ve rejimleri kullanılmaktadır (4). Magnezyum sülfat tedavisini fetal nöroprotektif için kullanacak hastaneler, yapılmış büyük çalışmaları referans alarak, bu tedaviyi kimlere uygulanacağı, tedavi rejiminin nasıl olması gerektiği, birlikte tokoliz uygulanıp uygulanmayacağı ve nasıl monitorize edileceği ile ilgili kendilerine standart bir rehber hazırlamalılardır (125, 4). Tedavi rejimi ne olursa olsun, 32. gestasyonel haftanın altındaki doğuma yakın preterm EMR hastaları, fetal nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi için adaydırlar (4). Parkland Hastanesi'nde fetal nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi, 24. ile 28. gestasyonel haftalar arasında preterm doğum riski taşıyan hastalara, 6 gr yükleme dozundan sonra en az 12 saat süreyle 2 gr infüzyon tedavisi şeklinde uygulanmaktadır (105).

2.1.17. Fetal Yaşam Sınırı Öncesinde Erken Membran Ruptürüne Yaklaşım ve Tedavisi

Günümüzde fetal yaşam sınırında olduğu düşünülen bebekler 22, 23, 24 veya 25. gestasyonel haftalarda doğan bebeklerdir (128, 129). Bu bebeklerin immatür organ sistemleri nedeniyle narin ve korunmasız oldukları bilinmektedir. Ayrıca bu bebeklerde hipoksik-iskemik hasar ve sepsis nedeniyle beyin hasarı riski artmıştır. Bu durumda, hipoksi ve sepsis beyin kanaması, periventriküler lökomalaziye neden olan beyaz madde hasarına ve daha sonra kötü nörogelişimsel

bozuklukla sonuçlanan beynin gelişimine yol açan olaylar dizisini başlatır. Normalde beyin gelişimi ikinci ve üçüncü trimester boyunca meydana geldiği için, 22. ve 23. gestasyonel haftada doğan bebeklerin aşırı immatür olmaları nedeniyle özellikle beyin hasarına duyarlı olduğu düşünülmektedir. Bu preterm bebekler çeşitli kompleks tıbbi, sosyal ve etik sorunlara neden olmaktadır. Bu nedenle, olası bu risklerin en az olduğu, hangi haftayı fetal yaşam sınırı almalıyız sorusu akla gelmektedir.

İsveç'te 27. gestasyonel haftadan önce canlı ya da ölü doğan bütün bebekleri içeren popülasyon temelli prospektif bir çalışmada; hafif engelli olan ya da hiç engelli olmayan çocukların oranı 22. gestasyonel haftada doğan çocuklarda %40 iken, 26. gestasyonel haftada %83'e yükselmiştir. Tersine, doğumda gebelik haftası arttıkça orta ya da ileri derece engeli olan bebeklerin oranı azalmıştır (130). Parkland Hastanesi'nde, 24. gestasyonel hafta ya da üzeri veya fetal ağırlık 750 gr veya üzerinde olması fetal yaşam sınırı olarak kabul görmektedir (105). Obstetrik ile ilişkili ve erken neonatal girişimlerde, özellikle 22. ve 23. gestasyonel haftalarda merkezler arasında belirgin farklılıkları vardır (131).

Fetal yaşam sınırı öncesinde EMR, yaklaşık tüm gebeliklerin %1'inde meydana gelmektedir. 24. gestasyonel haftanın altında EMR ile başvuran hastalara, izlem ya da doğumun muhtemel risk ve faydaları hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Hastalar olası yenidoğan sonuçları açısından olabildiğince gerçekçi bir şekilde bilgilendirilmeli ve sonrasında doğum önerilmelidir. Eğer hasta gebeliğin sonlanması yönünde karar verirse doğum indüklenmelidir. Eğer hasta doğum kararını kabul etmiyor ve gebeliğin devamını istiyorsa, beraberinde herhangi bir enfeksiyon bulgusunun olmadığı teyit edildikten sonra, ayaktan takibi yapılabilir. Enfeksiyon, aktif doğum eyleminin başlaması veya plasenta dekolmanı gibi durumların olabileceği ve bu durumlarda, hastadaki semptomlar ile ilgili ayrıntılı bir şekilde hasta bilgilendirilmelidir. Enfeksiyon riski olması nedeniyle hastaya, evde ateş takibi yapması önerilmelidir. Fetal yaşam sınırı öncesinde; antibiyotik tedavisi, tokoliz kullanımı ve antenatal kortikosteroid uygulaması ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve dolayısıyla kullanılmamalıdır (4). Antepartum dönemde pulmoner gelişimi değerlendirmek amacıyla, toraks ölçümü, pulmoner akımların değerlendirilmesi, 3 boyutlu akciğer

volüm değerlendirilmesi gibi ultrasonografik metodlar denense de, başarıları kısıtlı ve klinik uygulamaları değiştirmemektedir (94).

Fetal yaşam sınırı öncesinde ayakta takibi yapılan bu hastaların, fetal yaşam sınırına ulaşması durumunda, hastaneye yatırılı yapılarak, antenatal kortikosteroid uygulaması ve antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (4). Bu süreçten sonraki yaklaşım termden uzak preterm EMR'deki gibidir.

2.1.18. Preterm Erken Membran Ruptüründe Evde Takip

Fetal yaşam sınırının üzerinde, preterm EMR hastalarında, ayaktan hasta takibi ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Ayrıca az sayıdaki yapılan çalışmada da evde takibin güvenli olmadığı yönündedir. Bu sebeple, evde bakım önerilmemektedir (4). Yapılan çalışmalarda, hastaneye yatırılan ile ayaktan takibi yapılan preterm EMR hastaları arasında anlamlı derecede büyük farklara rastlanmış, ayaktan takibi yapılan gebelerin ancak %11-18'inde evde iyi bir bakım aldıkları sonucuna varılmıştır (132). Ayrıca latent sürenin kısa olabilmesi, enfeksiyonun birden oluşabilmesi ve fetusun umbilikal kordon prolapsusu açısından artmış riski nedeniyle ayaktan takip, fetal yaşam sınırını geçmiş preterm EMR'lerde önerilmemektedir. Bir kaç istisna dışında preterm EMR'si olan ve tanı sırasında canlı fetusu olan gebeler doğuma kadar hastaneye yatırılmalıdır. Hastalara modifiye yatak istirahati verilir. Sık sık enfeksiyon ve doğum açısından değerlendirilir. Ayaktan takipte, rutin bir tedavinin önerilmesi, bu yaklaşımın güvenliği belirlemek için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir. Fetal yaşam sınırını geçmiş preterm EMR'si olan her hasta, artmış riskler nedeniyle hastaneye yatırılarak yakın takip altına alınmalıdır (4).

2.1.19. Erken Membran Ruptürü Olan ve Servikal Serklaj Bulunan Gebelerde Yaklaşım

Preterm EMR, servikal serklaj sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Serklajı olan her 4 gebelikten 1'inde, acil serklaj gerektiren gebeliklerin ise yarısında EMR görülmektedir (45, 46) Preterm EMR ile servikal serklajı olan hastaların yönetimi hakkında, prospektif randomize çalışmalar yoktur.

Retrospektif çalışmalar, eğer serklaj ilk başvuruda alınır, kötü perinatal sonuç riskinin, serklajı olmayan preterm EMR'den daha fazla olmadığını göstermektedir (133).

Servikal serklajı olan preterm EMR hasta grubunda, serklajın 24 saat bırakılmasına bağlı edinilecek kazanç doğumu 48 saatten uzun süre geciktirebilmesidir (134). Buna rağmen serklajın hangi riskli durumlarda veya ne zaman alınacağına dair net bir görüş yoktur. Bazı çalışmalarda ise, preterm EMR hastalarında serklajın kalması neonatal sepsis kaynaklı neonatal mortalitede, neonatal sepsiste, respiratuar distres sendromunda ve maternal koryoamniyonit oranlarında artışa neden olduğu bulunmuştur (135). Bu yüzden olası fetal ve maternal olumsuz sonuçlar ile olası fetal kazançlar birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle gestasyonel haftaya bağlı karar vermek en uygun yaklaşımdır. Buna göre; fetal yaşam sınırı öncesi (24. gestasyonel hafta) ve 32. gestasyonel haftadan sonraki gebeliklerde serklajın hemen çekilmesi önerilmektedir. Bu haftalar arasında kalan hastalarda ise fetal akciğer maturasyonu sağlanması amacıyla, doğum için herhangi bir acil endikasyon yokluğunda, serklajın 48 saat süreyle tutulması uygun bir yaklaşım olabilir (134). Ayrıca serklajın bırakıldığı hastalarda, antibiyotik tedavisinin 7 günden uzun sürmesine gerek yoktur (4).

2.1.20. İyatrojenik Erken Membran Rüptürüne Yaklaşım

İkinci trimesterde prenatal genetik tanı amacıyla yapılan amniyosentez esnasında, yaklaşık % 1 oranında EMR gelişme riski bulunmaktadır (136). Ayrıca prosedüre bağlı gebelik kaybı oranı % 0.06-0.2 (veya 400 prosedürden 1 tanesi) olarak tahmin edilmektedir. Spontan EMR'ye göre amniyosentez sonrası gelişen EMR'nin prognozu daha iyidir. Amniyotik sıvının tekrar normal seviyelere dönebileceği ve daha olumlu sonuçlar ile karşılaşılması muhtemeldir. Hastaların uygun şekilde bilgilendirilmesi sonrasında, hastalar ayaktan takip edilebilir (4). Fakat ayrıntılı bir şekilde koryoamniyonit semptomları ve gebelik kaybı hakkında bilgilendirilmelidir. Amniyosentez sonrası gelişen preterm EMR'de, özellikle ilk 72 saat içinde membranlar kapanmadıysa, sonrasında kapanma oranı (% 2.8-13) çok düşüktür (54). Amniyosentez sonrasında EMR gelişen 11 olguyu içeren bir çalışmada, hastalardan 1 tanesinde fetal yaşam sınırı öncesi gebelik kaybı

gelişmiş, hastaların yaklaşık % 72'sinde 1 ay içerisinde normal amniyotik hacim sağlanmıştır (136).

Amniyon sıvı kaybının devam ettiği hastalarda, trombosit ve taze donmuş plazma kullanılarak “ amniyo-patch” uygulamasının hastaların % 66'sında başarı sağlandığına dair yayınlar bulunsa da, rutin pratikte kullanılması açısından halen yeterli kanıt bulunmamaktadır (137).

2.1.21. Çoğul Gebeliklerde Erken Membran Ruptürüne Yaklaşım

Tüm gebeliklerin yaklaşık % 3'ünü, preterm doğumların önemli bir kısmını çoğul gebelikler oluşturmaktadır. Retrospektif çalışmalardan edinilen sonuçlara göre, EMR ile gelen ikiz gebelerin % 50-75'inde iki gün içerisinde, % 75'inde yedi gün içerisinde aktif doğum eylemi başlamaktadır. Mevcut çalışmalarda çoğul gebeliklerle ilgili yeterli veri bulunmadığından, EMR ile başvuran çoğul gebeliklerde, tekil gebelikleri inceleyen çalışmalara göre yönetim belirlenmektedir. Buna bağlı olarak preterm EMR'si olan çoğul gebeliklerde, akciğer maturasyonu için antenatal kortikosteroid uygulaması, nöroprotektif etki nedeniyle magnezyum sülfat tedavisi ve enfeksiyon profilaksisi için antibiyotik uygulaması tekil gebeliklerdeki uygulamalarla aynıdır (138). Aynı tekil gebeliklerdeki gibi, kısa serviks uzunluğu olan (<25 mm) çoğul gebelere de vajinal progesteron uygulaması önerilebilir (52).

2.2. İntraamniyotik Enfeksiyon Ve Koryoamniyonit

2.2.1. Tanım ve Patogenezi

Koryoamniyonit, koryon ve amnion enflamasyonunun histopatolojik bulgusu olarak tanımlanır. Enflamasyon sıklıkla amnion sıvısının, fetal membranların, plasantanın veya uterusun bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanır. Klinik pratikte koryoamniyonit terimi, gerçek histopatolojik koryoamniyonit varlığına bakmaksızın, bakteriyel enfeksiyona işaret eden klinik semptomlar için kullanılır.

Koryoamniyonit term gebelerin yaklaşık olarak % 1-5'inde görülür (139). Preterm doğum yapan gebelerde ise, klinik veya subklinik enfeksiyon sıklığı % 25'tir (140). İntraamniyotik enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı % 1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran % 10'lara ulaşmaktadır (63). İntraamniyotik enfeksiyon, preterm EMR ve preterm doğuma neden olarak birçok prematüriteye bağlı komplikasyona yol açar. Ayrıca, intraamniyotik enfeksiyonun prematüre bebeklerde ve term bebeklerde serebral palsiye neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (71).

İntraamniyotik enfeksiyona neden olan en sık yol asenden bakteriyel enfeksiyondur. Sıklıkla membranların rüptürü durumunda gelişse de, intakt membranlar varlığında da görülebilir. İntraamniyotik enfeksiyon genellikle polimikrobiyaldir ve vakaların birçoğunda aerob ve anaerob mikroorganizmalar biraradadır. İntraamniyotik enfeksiyon tespit edilen olguların amniyon sıvılarından en sık izole edilen patojenler vajen florasında da bulunan, Bacteriodes ve Prvotella türleri, E. Coli, anaerobik streptokoklar ve Grup B streptokoklardır. Hematojen veya transplasental, pelvis kaynaklı retrograd yol, amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi medikal işlemlere bağlı transuterin yol ile de intraamniyotik enfeksiyon meydana gelebilmektedir.

Mikroorganizmalar uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, salgıladıkları endotoksine bağlı olarak maternal ve fetal enflamasyon cevabına yol açarak EMR, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara neden olabilirler. Kısaca bu enflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriumdan ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar. İntraamniyotik enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır (141).

Koryoamniyonit için en önemli risk faktörleri arasında genç yaş, sosyoekonomik düzeyin kötü olması, nulliparite, membranların yırtılmasıyla doğum arasında geçen latent sürenin uzun olması, çok sayıda vajinal muayene ve alt genital sistem enfeksiyonları sayılabilir (139). Risk faktörleri değerlendirirken

preterm EMR'nin intraamniyotik enfeksiyona neden olabileceği gibi, intraamniyotik enfeksiyon varlığına bağlı olarak preterm EMR meydana gelebileceği de unutulmamalıdır.

2.2.2. İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON TANISI

Koryoamniyonit tanısı, sıklıkla başka bir enfeksiyon odağı olmadan maternal ateş, fetal ve maternal taşikardi gibi klinik bulguların varlığı ile konulur. Tablo oturduğunda ise uterin hassasiyet ve servikal ostan pürülan amniyotik sıvı gelmesi olur. Ayırıcı tanıda ise; apandisit, pyelonefrit, solunum sistemi enfeksiyonları düşünülmelidir (139).

Klinik bulgular intraamniyotik enfeksiyon lehineyken, plasental patoloji tanıyla uyuşmayabilir. Bir çalışmada klinik olarak koryoamniyonit tanısı konulan hastaların % 38'inde histolojik olarak enfeksiyon bulgusuna rastlanılmamıştır (142). Histolojik koryoamniyonit, klinik semptomlar olmaksızın bulunabilir. Bir çalışmada subklinik koryoamniyonit, klinik enfeksiyondan 2-3 kat daha fazla oranda bulunmuştur. Subklinik enfeksiyon preterm doğum, EMR, preterm EMR, periventriküler lökomalazi ve serebral palsi riskleri ile bağlantılıdır.

Koryoamniyonit tanısı koymak için laboratuvar testlerine gerek yoktur ancak tokoliz veya kortikosteroid tedavisi düşünülen, preterm eylem riski olan hastalarda koryoamniyonit ekarte edilmelidir. Bu durumda amniyosentezle amniyotik sıvı örneği alınarak olası bir enfeksiyon durumu dışlanabilir. Fakat invazif bir girişim olması nedeniyle rutin kullanılan bir uygulama değildir. Ancak bunlardan amnion sıvı kültürü halen intraamniyotik enfeksiyon tanısındaki en başarılı yöntemdir. Ne yazık ki, klinik pratikte kullanımı uygun değildir. Çünkü geç sonuç vermesi ve invazif bir işlem olması bir dezavantajdır. Çizelge 2.3'te koryoamniyonit tanı testleri gösterilmiştir.

2.2.3. Koryoamniyonitte Tedavi ve Yönetim

Koryoamniyonit olduğunda maternal ve fetal ciddi komplikasyonlar meydana gelebilir. Enfekte hastaların % 3-12'sinde bakteriyemi oluşabilir. Sezaryan ile doğum yapan hastaların % 8'inde yara yeri enfeksiyonu ve yaklaşık

Çizelge 2. 3. Koryoamniyonitte Tanı Testleri

TEST	ANORMAL BULGULAR	YORUM
Maternal lökosit sayımı	≥ 15.000 lökosit/ mm^3	Doğum ve/veya kortikosteroidler lökosit yüksekliğine neden olabilir.
Amniyotik sıvıda glukoz	$\leq 10-15$ mg	Amniyotik sıvı kültür pozitifliği ve klinik enfeksiyonla iyi korelasyon gösterir.
Amniyotik sıvıda IL-6	$\geq 7,9$ ng/ml	Amniyotik sıvı kültür pozitifliği ve klinik enfeksiyonla iyi korelasyon gösterir.
Amniyotik sıvıda lökosit esteraz	≥ 1 + reaksiyon	Amniyotik sıvı kültür pozitifliği ve klinik enfeksiyonla iyi korelasyon gösterir.
Amniyotik sıvıdan Gram boyama	İmmersiyon merceğinde herhangi bir mikroorganizma görülmesi	Grup B streptokok gibi virulan organizmaların saptanabilmesini sağlar. Ancak test aşılama da kullanılan organizmaların etkilerine çok hassastır. Ek olarak mikoplazma gibi organizmalar saptanamayabilir.
Amniyotik sıvı kültürü	Aerobik veya anaerobik mikroorganizma üremesi	Sonuçlar klinik yönetim için hemen hiç kullanılamaz.
Kan kültürü	Aerobik veya anaerobik mikroorganizma üremesi	%5-10 hastada pozitif olabilir. Bakteryal endokardit açısından yüksek riskli, immün yetmezlikli veya mevcut tedaviye zayıf cevap dışında klinik olarak anlam ifade etmez.

% 1'inde pelvik abse gelişir. Anne ölümü bu oranlara rağmen çok nadir olarak karşımıza çıkar.

Koryoamniyonit meydana gelen hastaların çocuklarında % 5-10 oranında pnömoni ve bakteriyemi gelişir. Bu enfeksiyonlardan en çok sorumlu tutulan mikroorganizmalar Grup B streptokok ve E. Coli'dir. Term yenidoğanlarda, % 1'den daha az menenjit gelişirken, preterm yenidoğanlarda bu oran artmaktadır. Enfeksiyona bağlı ölüm term yenidoğanlarda % 1-4 iken, pretermelerde ventrikül içi kanama, respiratuar distres sendromu gibi komplikasyonlara bağlı olarak % 15'lere kadar çıkmaktadır.

Anne ve yenidoğan komplikasyonlardan korunmak için, klinik olarak koryoamniyonit tanısı konulduğunda parenteral antibiyoterapi önerilmektedir (120, 143). Antibiyotikler geniş spektrumlu olmalı ve gram pozitif, negatif, tüm aerob ve aneorob bakterileri kapsamalıdır. Üç farklı çalışmada, intrapartum tedavi alan hastalarda, doğumdan sonra tedavi alan hastalara göre daha az komplikasyonla karşılaşıldığı gösterilmiştir. Yenidoğandaki bakteriyemi ve pnömoni sıklığı erken tedavi ile azalmakta ve ayrıca annenin hastanede kalış süresi azalmaktadır.

Koryoamniyonit tedavisinde, ampisilin (2 gr 6 saat arayla) ya da penisilin (5 milyon ünite 6 saat arayla) ve gentamisin (1,5 mg/kg 8 saat arayla) ikili kombinasyonu önerilmektedir (139). En sık yenidoğan enfeksiyon nedenleri olan E. Coli ve Grup B streptokok'a karşı, ikili antibiyotik rejimi ile tedavi planlanmaktadır. B-laktam antibiyotik alerjisi olan hastalara klindamisin (8 saat ara ile 900 mg) tercih edilir.

Koryoamniyonit olan ve sezaryen planlanan hastalara postpartum endometrit riskini en aza indirmek amacıyla anaerobik mikroorganizmalara etkili klindamisin (8 saat ara ile 900 mg) veya metranidazol (12 saat ara ile 500 mg) eklenmesi önerilmektedir (144).

Doğum sonrası ampisilin ve gentamisin kombinasyonu ilk dozdan sonra kesilebilir. Yapılan bir çalışmada, bir grup hastada doğum sonrası ilk dozdan sonra ikili antibiyotik rejimi kesilmiş ve diğer grupta ise en az 24 saat süresince ya da hasta afebril oluncaya kadar devam edilmiştir. Sonuçta iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (145).

Koryoamniyonit için seçilen antibiyotik rejimleri Çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

**Çizelge 2. 4. İntraamniyotik Enfeksiyonun İntrapartum Tedavisinde
Kullanılan Antibiyotik Rejimleri**

İlaç	Doz
Kombine Tedaviler	
Ampisilin ve Gentamisin	6 saat aralarla 2 gr. ampisilin ve 2 mg/kg yükleme ardından 8 saat aralarla 1.5 mg/kg gentamisin veya günlük tek doz 4-7 mg/kg gentamisin
Piperasilin /tazobaktam	6 saat aralarla 3.375 gr. piperasilin ve 1.5 gr. tazobaktam
Sefazolin ve Gentamisin	8 saat aralarla 1 gr. sefazolin ve 2 mg/kg yükleme ardından 8 saat aralarla 1.5 mg/kg gentamisin veya günlük tek doz 4-7 mg/kg gentamisin
Tek İlaç Tedavileri	
Ampisilin-sulbaktam	6 saat aralarla 3 gr.
Tikarsilin-klavulanik asit	6 saat aralarla 3.1 gr.
Sefoksitin	12 saat aralarla 2 gr.
Sefuroksim	8 saat aralarla 1.5 gr.
Penisilin alerjisi varsa	
Vankomisin	6 saat aralarla 500 mg.
Eritromisin	6 saat aralarla 1 gr.
Klindamisin	8 saat aralarla 900 mg.
Sezaryenla doğumda ek ilaç	
Klindamisin	8 saat aralarla 900 mg. veya kord klemplenmesi sırasında tek doz 900 mg.
Metronidazol	6 saat aralarla 500 mg.

Koryoamniyonit tanısı konulduğunda kesin doğum endikasyonudur, ama sezaryan endikasyonu değildir. Fakat koryoamniyonit olan olgularda sezaryan oranları, fetal durumun kötüleşmesine bağlı olarak artmaktadır. Yaklaşık her 4 hastadan 3'ünde doğumda oksitosin indüksiyonu gerekmekte, her 3 hastadan 1'inde ise ilerlemeyen eylem veya fetal distres nedeniyle sezaryan ile doğum olmaktadır (6).

2.3. Ortalama Trombosit Hacmi

Hematoloji laboratuvarlarında otomatik kan hücre sayım cihazları ile tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayısı elde edilebilmektedir. Bunun yanında ayrıca trombositlerin boyutu ile ilgili sonuçlar da değerlendirilebilmektedir. Bu parametrelerden biri de ortalama trombosit hacmidir (OTH). Trombosit hacminin, tam kan hacmine bölünmesi ile elde edilen 'plateletcrit' değerinin; toplam trombosit sayısına bölünmesi ile OTH değeri elde edilir. Bu ölçüm; hematokritin toplam eritrosit sayısına bölünmesi ile elde edilen ortalama eritrosit hacminin (OEH) analogudur. OTH, femtolitre (fL) birimi ile belirtilmektedir (146).

Trombositlerin fonksiyonlarını yerine getirmede sayılarının yanında büyüklükleri de etkili olmaktadır. OTH gibi hacim parametreleri 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır, ancak trombosit sayısının klinik önemi daha iyi bilinmektedir. Trombositler hacim, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyon bakımından heterojen olan küçük diskoid hücresel elemanlardır. Kemik iliğindeki üretim faktörlerinin etkisiyle trombosit hacim heterojenitesi meydana gelir. Dolaşımda olgunlaşma gerçekleşmez. Trombopoetik strese cevap olarak oluşan OTH'de artma, megakaryositlerin artmış büyümesi ile birlikte. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanır. DNA içeriği ile yansıtılan megakaryosit stimülasyonunun derecesi trombosit hacminin en önemli belirleyicisidir (147).

OTH ölçümü, otomatik kan hücre sayım cihazı ile tam kan sayımı örneklemesi yapılırken kullanılan metoda, antikoagulan maddeye ve ortamın ısisına bağlı olarak trombositlerin şekli ve yapısı değişiklik gösterir (21). Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile toplanan kanda trombositler “ izovolumetrik

sferik”, sodyum sitratla toplanan kanda “diskoid” şekil alırlar. Literatürde EDTA’nın zamanla trombositlerde şişmeye neden olduğu ve bunun 24 saate kadar devam ettiği belirtilmektedir. Normal OTH değerleri 4.5-8.5 fl iken, ölçümde EDTA kullanıldığında bu değer 7-13 fl’ye çıkmaktadır. Bununla beraber yüksek konsantrasyonda sodyum sitrat (4/1, kan/sitrat) ile zamanla OTH’de değişiklik olmamaktadır (148, 149).

OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans metoduna göre OTH: 8.0-13.0 fl olarak belirlenmiştir (18). İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH ilk iki saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar (150). Optik sistem ile EDTA kullanıldığında OTH ilk iki saat içinde %10 azalır (21, 18, 20, 151). 37 ‘C sıcaklıkta 3 saatte OTH % 3 oranında değişirken, oda ısısında % 20 oranında artış göstermektedir (152).

Trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi çeşitli trombosit hastalıklarının tanısında faydalıdır (153). Trombosit hacim parametreleri tanıda önemlidir. Trombositopeni, trombositozda faydalıdır. Hacim parametrelerinin rutin ölçümü, trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasını sağlar. OTH; yıkım fazlalığı, yapım azlığı, hipersplenik ve myeloproliferatif talasemik hastalık arası ayırımı sağlar. Ayrıca trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sıklusdan etkilenmedikleri sanılmaktadır (18, 19, 20).

Enflamasyon trombositler için önemli bir uyarandır (154). Ortalama trombosit hacmi trombosit reaktivitesi ile ilişkilidir. Ortalama trombosit hacmindeki değişiklikler trombosit üretimi göstergesi olmakla birlikte sepsis, tromboz hatta solunum sıkıntısı sendromu gibi birçok hastalık durumunun şiddetindeki değişikliklerin bir göstergesidir (155). Ortalama trombosit hacmi birçok hastalıkta basit bir enflamatuvar gösterge olarak çalışılmış ve romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda tedavi ile OTH’de azalma bildirilmiştir.

Trombositlerin konakçı savunmasında aktif katılımcılar olduklarına ve enfeksiyon sırasında görülen trombositozun bu süreçlerde direkt olarak harcanması nedeniyle olabileceğine inanılmaktadır. Aktive olduklarında fagositoz yapabilirler ve sitotoksik serbest radikaller ve oksidatif moleküller oluşturabilirler (156). Ayrıca bazı organizmaların konakçı savunma mekanizmalarından

kurtulmalarının yolunun trombosit aktivasyonunu bloklayan ve trombosit agregasyonuna neden olan mekanizmalarla olduğu bildirilmektedir (157) .

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde tanıya yardımcıdır. Trombositopenik hastalıklar, idiyopatik trombositopenik purpura veya sepsise bağlı trombosit yıkımında OTH artarken, hipersplenizmde OTH azalır (158). Kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide trombositopeninin eşlik etmediği OTH artışı izlenir (158, 159). Kronik böbrek yetmezliğinde OTH azalırken, kronik lenfoid lösemide OTH değerleri normaldir (158). Bazı çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi gibi hastalıkların OTH ile ilişkisi bulunmuştur ve OTH bu hastalıklarda artış göstermiştir (18, 19).

Sigara içen hastalarda OTH'nin arttığı bulunmuştur (160). Sigara içen aterosklerotik hastalarda da aynı şekilde trombosit sayısı ve OTH'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre artmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca aterosklerotik gruptaki hastalar sigarayı bıraktıktan yaklaşık 1-3 ay sonra OTH % 10 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Sigara nedeniyle artan OTH'nin aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (161).

Yapılan çalışmalarda normal gebelik sırasında OTH'nin sabit olduğu, buna karşın OTH'deki artışın gebelikte ortaya çıkan preeklampsi riskini belirlemede kullanılabileceği bulunmuştur. 28. gestasyonel haftada OTH'nin 11 fl'den büyük olması preeklampsi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18, 19, 20). Yapılan bir diğer çalışmada ise, gebelik haftası ilerledikçe trombosit sayısı azalırken, OTH'nin değişmediği bulunmuştur (162).

Ortalama trombosit hacmi, ateroskleroz için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş, ayrıca bazı çalışmalarda venöz trombozlarla ilişkili bulunmuştur (163, 164). Norveç'te yapılan bir çalışmada artmış OTH'nin venöz tromboemboli (VTE) için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (165). Ayrıca kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkisi olduğu bazı yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Artmış OTH; koroner arter hastalığı olan bireylerde miyokard enfarktüsü için; ayrıca miyokard enfarktüsü sonrasında ölüm veya rekürren iskemik olaylar için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (166).

Pek çok çalışmada, OTH'nin inflamasyon belirtici olarak rolü olduğu ve kronik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve anti-inflamatuvar tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği vurgulanmıştır. Fakat hastalığa ait faktörler ve kardiyovasküler hastalık ile ilgili risk faktörleri OTH'de değişikliklere sebep olmakta ve bu da karışıklık oluşmasına neden olmaktadır.

Enflamatuvar barsak hastalıkları olan Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte OTH değerlerine bakılmış, hastalık aktivitesi ile OTH'nin korelasyon gösterdiği, hastalığın aktif döneminde OTH değerinin daha düşük olarak karşımıza çıktığı bulunmuştur (167, 168). Bu çalışmalarda, OTH'nin akut faz reaktanları ile negatif korelasyon gösterdiği görülmektedir. Akut faz reaktanları ile ilişkisi değerlendirildiğinde, ülseratif kolit hastalarında OTH değerlerinin daha iyi bir öngörü değerine sahip olduğu belirtilmiştir (168).

Romatoid artrit hastalarında yapılan çalışmalarda, romatoid artrit'te enflamasyonun OTH'de düşmeye sebep olduğu ve bu durumun enflamasyon bölgesindeki artmış trombosit tüketimine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca tedavide kullanılan modifiye edici ve anti-TNF ajanlar ile OTH normal değerlere doğru yükseldiği gösterilmiştir (169, 170). Yapılan başka bir çalışmada ise kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip hastalarda, kontrol grubuna göre OTH'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (171).

Kısacık ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; ankilozan spondiliti olan hastalarda hastalık aktivitesi ile birlikte OTH değerlerinde bir azalma olduğu bulunmuştur (169). Başka bir çalışmada ise tam tersine, ankilozan spondilitin aktif evresinde OTH'de artış gözlenmiş ve anti-inflamatuvar tedavi ile OTH'de azalma olduğu görülmüştür (171). Psöriazis ve özellikle de psöriatik artrit hastalarında yapılan çalışmalarda da benzer şekilde ankilozan spondilitteki gibi, hastalık aktivitesi ile birlikte OTH'de artış olduğu gözlenmiştir (172, 173).

Sepsis sırasında sıklıkla trombositler etkilenmekte ve ciddi trombositopeni görülmektedir. Ancak şimdiye dek bakteriyel enfeksiyonlar sırasında trombosit boyutlarına karşı çok az ilgi gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sepsisli vakalarda artmış OTH izlendiği ve bunun hastalığın

tanısı ve seyri açısından diğ er enflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanılabilir ek önemli bir parametre olabileceği belirtilmektedir (174).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Projesi

Bu tez projesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından 13.05.2015 tarih ve 70904504/205 sayılı karar ile (Ek.1) bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp kabul edilmiştir.

3.2. Araştırma Bölgesi

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilmiş olan ve araştırmaya kabul kriterlerini karşılayan 81 hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırma Evreni ve Evrenin Tanıtılması

3.3.1 Araştırma Evreni

Araştırma evreni belirlenirken biyoistatistik uzmanına sözel olarak danışılmış ve görüşü alınmıştır. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varabilmek için, en az 30 kişiden oluşan hasta ve 30 kişiden oluşan kontrol grubunun gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Haziran 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatan, 24.-34. gestasyonel haftaları arasında olan ve ‘Erken Membran Ruptürü’ tanısı almış gebe hastalar ve aynı tarihler arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği’nde rutin takibi yapılan 24-34.gestasyonel haftalarında olan ‘Erken Membran Ruptürü’ tanısı almamış hastaların verilerine ulaşılması hedeflenmiştir. Toplamda 81 hastaya ulaşılmıştır.

3.3.2 Araştırmaya Kabul Kriterleri

Kliniğimiz’de yatırılarak tetkik ve tedavisi yapılmış, EMR tanısı almış, 24 ve 34. gestasyonel haftalar arasında olan, düzenli uterin kontraksiyonları olmayan, servikal dilatasyonu < 2 cm tekil gebeliğe sahip hastalar “hasta grubu” olarak araştırmaya kabul edilmiştir. Ayrıca Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde takip edilmiş, 24 ve 34. gestasyonel haftalar arasında, EMR tanısı almamış, fetoplasental membranları intakt, aktif doğum eylemi başlamamış, uterin kontraksiyonları olmayan ve antenatal takipler nedeniyle başvuru yapmış, anne yaşı ve gebelik haftası açısından hasta grubu ile olabildiğince benzer dağılımlara sahip 43 gebe hasta “kontrol grubu” olarak araştırmaya kabul edilmiştir.

3.3.3 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Gebelik yaşı 24. gestasyonel haftanın altında ve 34. gestasyonel haftanın üzerinde olan, çoğul gebeliği bulunan, herhangi bir ek hastalığı bulunan, herhangi bir kronik hastalıktan dolayı sürekli ilaç tedavisi altında olan, koryoamniyonit bulguları, herhangi başka bir enfeksiyonun klinik işareti veya diğer maternal, fetal komplikasyonlar bulunan hastalar araştırmamızdan hariç tutulmuştur.

3.4. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, vaka-kontrol tipi bir çalışmadır.

3.5. Araştırma Verilerinin Toplanması

Araştırmaya kabul kriterlerini karşılayan hastaların verilerine Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi yönetim sistemi (MiaMed ver.1.0.1.2812) kullanılarak erişildi. Hastaların yaş, gravida, parite, abortus ve ektopik gebelik sayısı, sigara alışkanlığı, EMR, preterm doğum, ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü bilgileri kaydedildi. Ayrıca hastaların tanı anındaki ve doğum öncesindeki BK, ProCT, Crp ve OTH değerleri ile kontrol grubundaki hastaların herhangi bir zamanda alınmış olan BK, ProCT, Crp ve OTH değerleri kaydedildi. Bunların

dışında hasta grubunun plasental patoloji raporlarına göre koryoamniyonit bulunma durumları, antibiyotik, antenatal kortikosteroid, tokoliz ve magnezyum sülfat tedavisi alma durumları kaydedildi.

EMR tanısı, su gelmesi şikayeti ile başvuran hastalara steril spekulum muayenesi yapılarak, servikal kanaldan aktif amniyon mayi gelişinin izlenmesi ile konulmuştur. Sonrasında hastalardan ilk 6 saat içerisinde analiz edilecek parametreler için venöz kan alınmıştır. Hastalar servise yatırılarak hepsine rutin tedavi protokolü doğrultusunda doğuma kadar antibiyoterapi (ampisilin 6 saat aralar ile 1 gr IV), akciğer maturasyonu için tek kür antenatal kortikosteroid tedavisi (betametazon 12mg 12 saat ara ile 2 kez) uygulanmıştır. Ayrıca hastalara, nöroprotektif etkisi nedeniyle magnezyum sülfat (4,5 gr IV yükleme sonrası saatte 1 gr IV idame) tedavisi, doğuma kadar en az 12 saat olmak üzere verilmiştir. Bu hastaların takibinde tedavi uygulamalarının ve sürelerinin dışına çıkılmadan, günlük non-stres test (NST) ve biyofizik profil ile fetal iyilik halleri değerlendirilmiştir. Hastaların yatışı esnasında tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler ile takibi yapılmıştır ve doğum öncesindeki en son değerleri de kaydedilmiştir.

Hastalarda ateş, kötü kokulu vajinal akıntı, uterin hassasiyet, maternal ve/veya fetal taşikardi gibi koryoamniyonit klinik bulgularından herhangi birisinin varlığında veya güven vermeyen fetal durumda doğum kararı alınmıştır. Ayrıca takip esnasında herhangi bir enfeksiyona dair laboratuvar belirtecinin yükselmesi durumunda da doğum kararı alınmıştır. Normal doğum için herhangi bir kontrendikasyon varlığında sezaryan ile doğum yapılmıştır. Doğum gerçekleşikten sonra rutin uygulama içerisinde plasentalar, Akdeniz Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında mikroskopik olarak incelenmiştir.

3.6. Araştırmanın Uygulama Şekli

Araştırmamızda Haziran 2015 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurmuş ve EMR tanısı almış 43 hasta tespit edilmiştir. Bunlardan 3 tanesi çoğul gebelik, 1 tanesi preeklamsi, 1 tanesi de sistemik lupus eritematozus nedeniyle araştırma haricinde tutulmuştur.

Kontrol grubuna kabul kriterlerine uyan 54 hasta tespit edilmiştir. Bunlardan yedi tanesi ek hastalık olması, 4 tanesi çoğul gebelik olması nedeniyle araştırmamızdan hariç tutulmuştur. Kontrol grubunda 43, hasta grubunda 38 olmak üzere toplamda 81 hastaya ait veriler araştırmamızda değerlendirilmeye alınmıştır.

3.7. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Sürekli ve normal dağılım gösteren verilerin sonuçları ortalama ve standart sapma olarak; normal dağılım göstermeyen verilerin sonuçları ortanca ve minimum-maksimum olarak ve kategorik değişkenlerin sonuçları frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda bu testin parametrik olmayan alternatifi, “Mann-Whitney U”, testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda bağımlı iki grup ortalamalarının farkı ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile incelenmiştir. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Erken membran rüptürü tanısıyla Haziran 2015/Haziran 2016 Tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen otuz sekiz (38) hasta ve kırk üç (43) kontrol grubu geriye dönük olarak değerlendirildi. Araştırmaya katılanların tanı anındaki ortalama yaşının $28,94 \pm 5,51$ yıl, yaş aralığının ise 19-40 yıl olduğu saptandı. Kontrol grubunun ortalama yaşının $29,12 \pm 5,53$ yıl, yaş aralığının ise 20-39 yıl olduğu saptandı. Hasta grubunun tanı anındaki ortalama yaşının ise $28,74 \pm 5,54$ yıl, yaş aralığının ise 19-40 yıl olduğu saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş açısından bir ilişkiye rastlanılmadı (p:0,759).

Çizelge 4. 1. Yaş dağılımı

	En küçük	En büyük	Ortalama	Standart sapma	P Değeri
Kontrol	20	39	29,12	5,53	0,759
Hasta	19	40	28,74	5,54	
Tüm Araştırma Grubu	19	40	28,94	5,51	

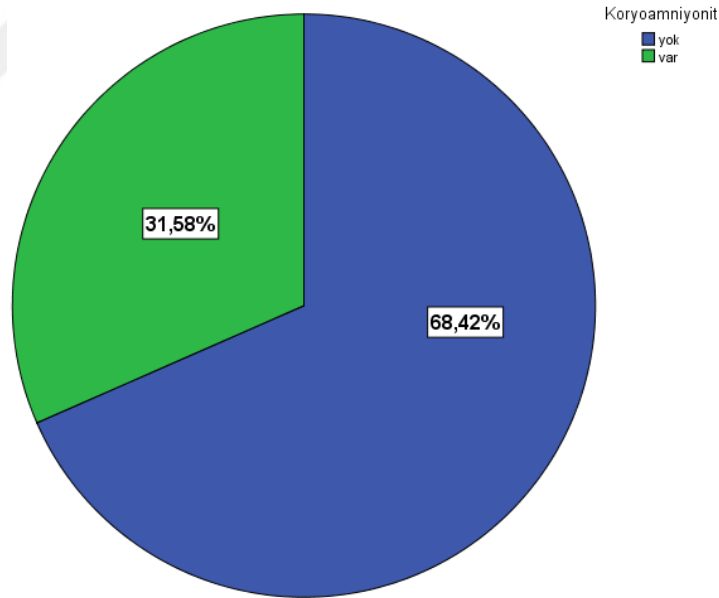
Ortalama gestasyonel yaş kontrol grubunda $29,7 \pm 2,1$; hasta grubunda $29,1 \pm 2,4$ hafta olarak bulunmuştur (p:0,362). Ortalama gebelik sayısı kontrol grubunda $2,3 \pm 1,1$; hasta grubunda ise $2,3 \pm 1,6$ idi.(p:0,473). Ortalama parite sayısı kontrol grubunda $1,0 \pm 0,9$; hasta grubunda ise $0,7 \pm 1,0$ idi (p:0,067). Ortalama abortus sayısı kontrol grubunda $0,2 \pm 0,4$; hasta grubunda ise $0,5 \pm 1,0$ idi (p:0,123). Araştırmamızda hem hasta hem de kontrol grubunda ektopik gebelik öyküsü, ek hastalığı olma ve ilaç kullanma durumu bulunmamaktadır. Hasta ve kontrol grubundaki hiçbir olguda EMR öyküsü mevcut değildir.

Çizelge 4. 2. Hasta ve Kontrol grubunun klinik özellikleri

	Hasta (Ort.±SD)	Kontrol (Ort.±SD)	p
Gestasyonel Yaş	29,1±2,4	29,7±2,1	0,362
Gebelik Sayısı	2,3±1,6	2,3±1,1	0,473
Parite Sayısı	0,7±1,0	1,0±0,9	0,067
Abortus Sayısı	0,5±1,0	0,2±0,4	0,123

Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

Hasta grubunun plasenta patoloji sonuçları koryoamniyonit açısından değerlendirildiğinde 12 hastanın (%31,6) koryoamniyonit ile uyumlu olduğu, 26 (%68,42) hastanın ise koryoamniyonit ile uyumlu olmadığı görülmüştür (**Şekil 4.1**)



Şekil 4. 1. Hasta Grubunda Koryoamniyonit Görülme Sıklığı

Kontrol grubunda 3 (%7), hasta grubunda 13 (%34,2) kişi sigara kullanmaktadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,005). Preterm doğum öyküsü kontrol grubundaki hiçbir olguda yokken, hasta grubundaki 4

(%10,5) kişide bulunmaktadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,030). (Çizelge 4.3)

Çizelge 4. 3. Hasta ve Kontrol grubunun klinik özellikleri

	Hasta n (%)	Kontrol n(%)	p
Sigara içme durumu			
Evet	13 (34,2)	3 (7,0)	0,002
Hayır	25(65,8)	40(93,0)	
Preterm doğum öyküsü			
Evet	4 (10,5)	0(0,0)	0,029
Hayır	34(89,5)	43(100,0)	

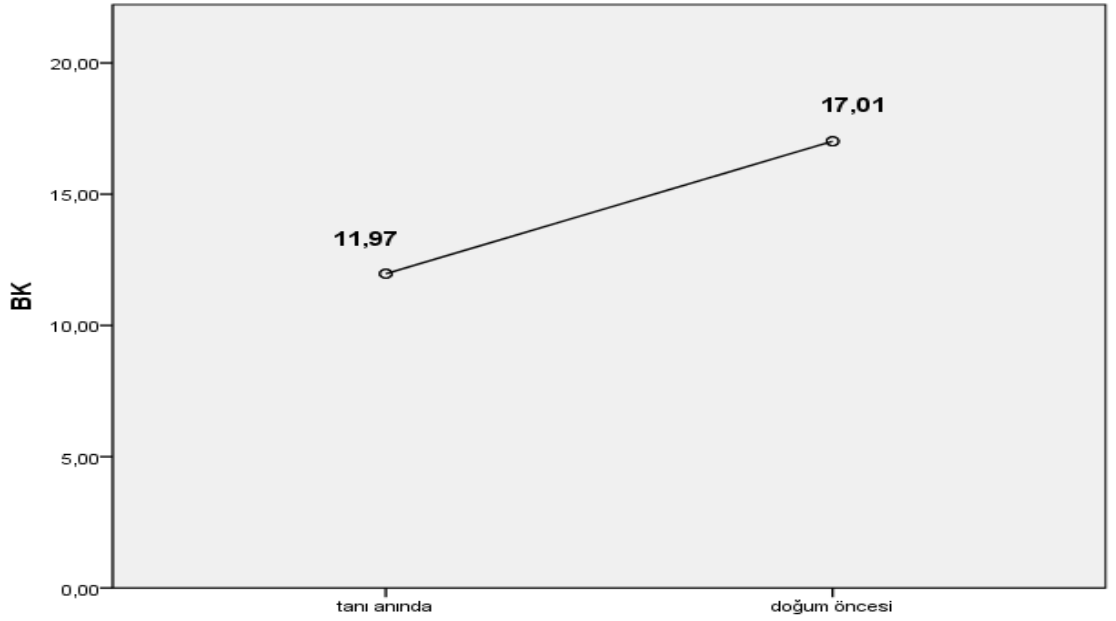
n:Sayı %: Sütun yüzdesi

Hastaların tanı anında ve doğum öncesi günlerindeki laboratuvar değerlerinin ortalama değerleri ile standart sapmaları ve kontrol grubunun ortalama değerleri ile standart sapmaları Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4. 4. Hasta ve Kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	Hastalar (N:38)		Kontrol (N: 43)
	İlk ölçüm	Son ölçüm	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
BK	11,97 ± 2,59	17,01 ± 4,82	10,18 ± 2,60
Crp	0,48 ± 0,29	1,15 ± 0,74	0,27 ± 0,20
ProCT	0,04 ± 0,03	0,08 ± 0,05	0,04 ± 0,03
OTH	8,47 ± 1,10	8,51 ± 1,3	8,38 ± 1,41

Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen BK değerleri 17,01, tanı anında ölçülen BK değerleri 11,97'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Şekil 4.2).



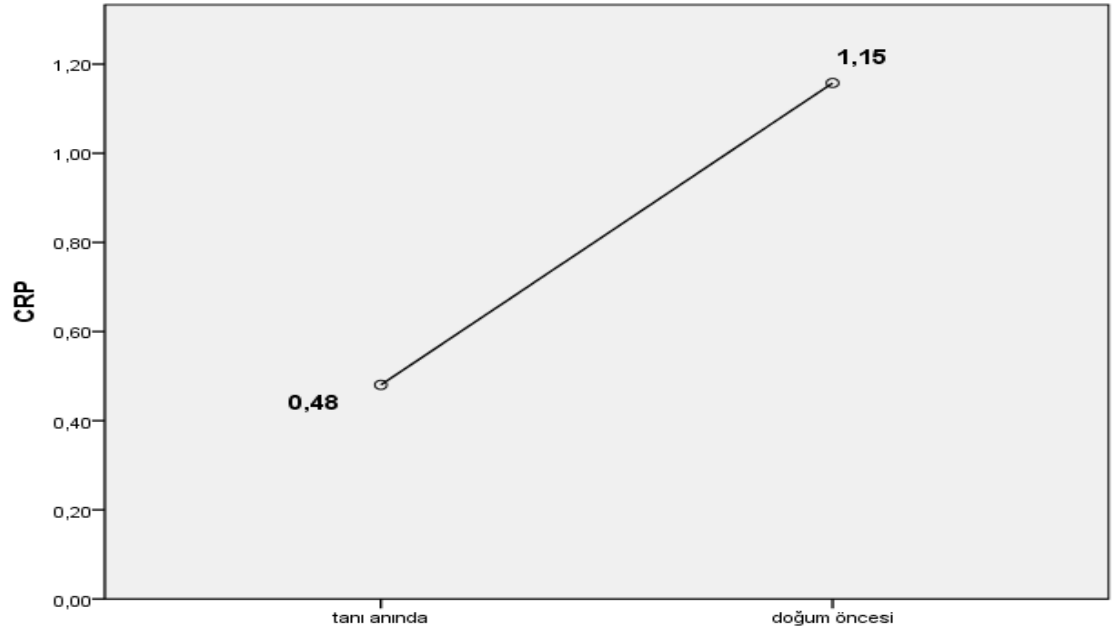
Şekil 4. 2. Hastaların tanı anındaki ve doğum öncesin ortalama BK değerleri

Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen CRP değerleri 1,15, tanı anında ölçülen CRP değerleri 0,48 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Şekil 4.3)

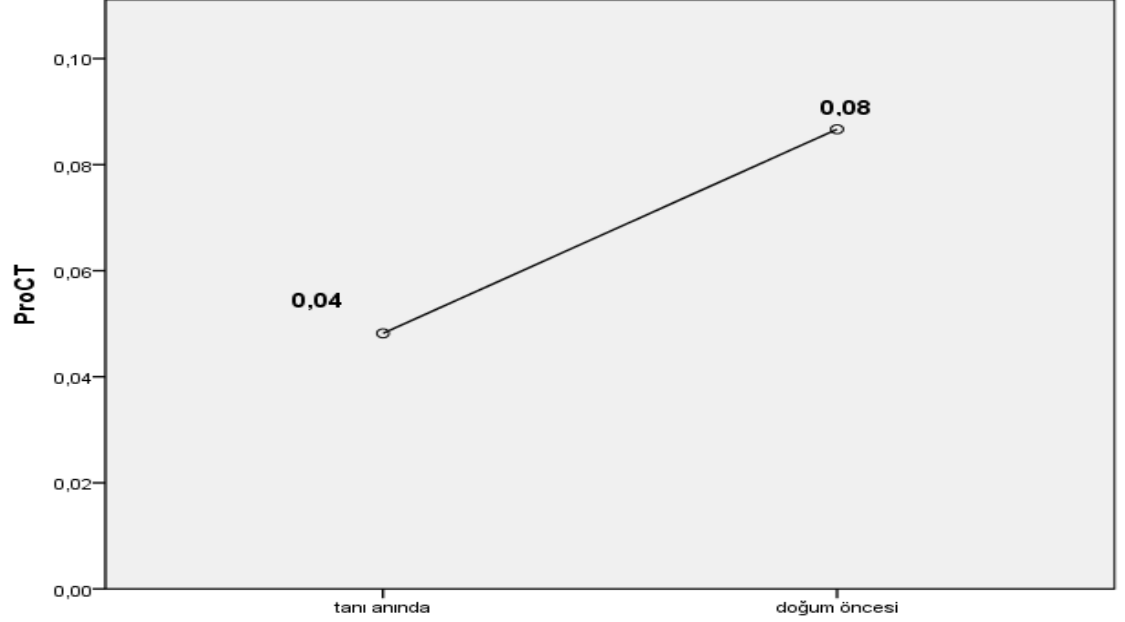
Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen ProCT değerleri 0,08, tanı anında ölçülen ProCT değerleri 0,04'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,001) (Şekil 4.4)

Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen OTH değerleri 8,51, tanı anında ölçülen OTH değerleri 8,47'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p:0,977) (Şekil 4.5) (Çizelge 4.5)

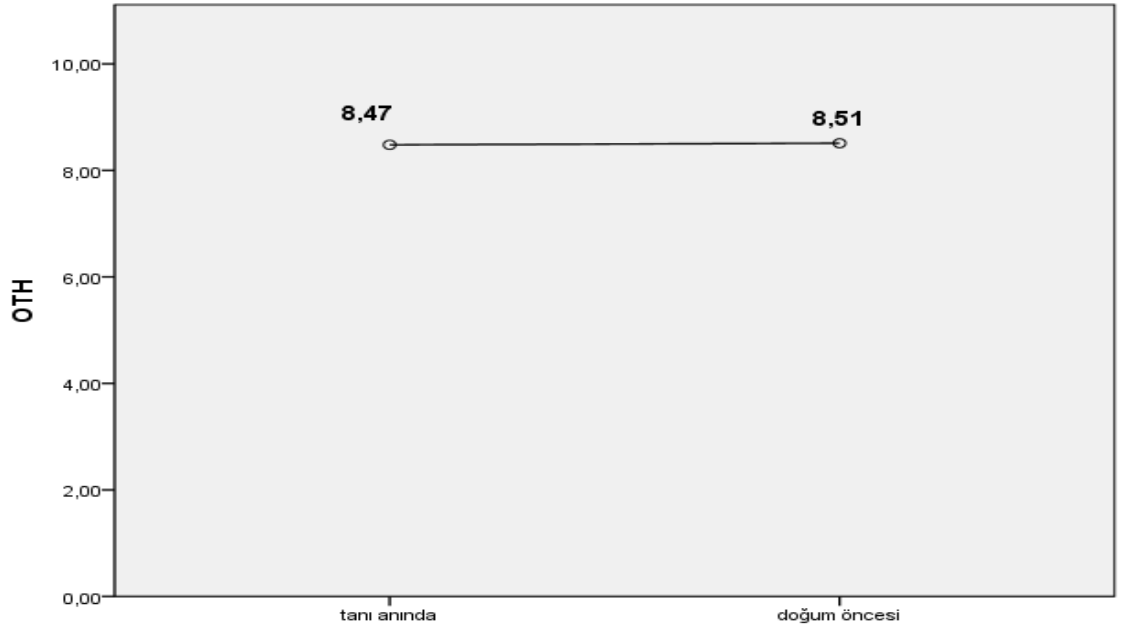
Hasta grubunun tanı anında ölçülen BK değerleri 11,97 iken, kontrol grubunun BK değerleri 10,18'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,005). Hasta grubunun tanı anında ölçülen CRP değerleri 0,48 iken, kontrol grubunun CRP değerleri 0,27'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,003).). Hem hasta grubunun tanı anında ölçülen ProCT değerleri hem de kontrol grubunun



Şekil 4. 3. Hastaların tanı anındaki ve doğum öncesin ortalama CRP değerleri



Şekil 4. 4. Hastaların tanı anındaki ve doğum öncesin ortalama ProCT değerleri



Şekil 4. 5. Hastaların tanı anındaki ve doğum öncesin ortalama OTH değerleri

Çizelge 4. 5. Hastaların Tanı anındaki ölçümlerle Doğum öncesi ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hastalar (N:38)		P değeri
	İlk ölçüm	Son ölçüm	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
BK	11,97 $\pm$ 2,59	17,01 $\pm$ 4,82	<u>0,0001</u>
Crp	0,48 $\pm$ 0,29	1,15 $\pm$ 0,74	<u>0,0001</u>
ProCT	0,04 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,05	<u>0,001</u>
OTH	8,47 $\pm$ 1,10	8,51 $\pm$ 1,3	0,977

ProCT değerleri 0,04'tür (p:0,283). Hasta grubunun tanı anında ölçülen OTH değerleri 8,47 iken, kontrol grubunun OTH değerleri 8,38'dir..Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,902) (Çizelge 4.6)

Çizelge 4. 6. Hastaların Tanı anındaki ölçümlerle Kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:38)	Kontrol (n:43)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
BK	11,97 $\pm$ 2,59	10,18 $\pm$ 2,60	<u>0,005</u>
Crp	0,48 $\pm$ 0,29	0,27 $\pm$ 0,20	<u>0,003</u>
ProCT	0,04 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,03	0,283
OTH	8,47 $\pm$ 1,10	8,38 $\pm$ 1,41	0,902

Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen BK değerleri 17,01 iken, kontrol grubunun BK değerleri 10,18'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001). Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen CRP değerleri 1,15 iken, kontrol grubunun CRP değerleri 0,27'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001). Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen ProCT değerleri 0,08 iken, kontrol grubunun ProCT değerleri 0,04'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001). Hastaların doğum öncesi günlerinde ölçülen OTH değerleri 8,51 iken, kontrol grubunun OTH değerleri 8,38'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,649) (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Hastaların Doğum öncesi ölçümleriyle Kontrol grubu ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:38)	Kontrol (n:43)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
BK	17,01 $\pm$ 4,82	10,18 $\pm$ 2,60	<u>0,0001</u>
Crp	1,15 $\pm$ 0,74	0,27 $\pm$ 0,20	<u>0,0001</u>
ProCT	0,08 $\pm$ 0,05	0,04 $\pm$ 0,03	<u>0,0001</u>
OTH	8,51 $\pm$ 1,3	8,38 $\pm$ 1,41	0,649

Çizelge 4.8’de hasta grubu içerisinde koryoamniyonit olan ve olmayanların tanı anındaki BK, OTH, CRP, ProCT değerlerinin ortalamaları gösterilmiştir. Koryoamniyonit olanlarda tanı anındaki BK değeri 13,11 iken koryoamniyonit olmayanlarda 11,44 ‘tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,084). Koryoamniyonit olanlarda tanı anındaki CRP değeri 0,54 iken koryoamniyonit olmayanlarda 0,45’tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,388). Koryoamniyonit olanlarda tanı anındaki ProCT değeri 0,06 iken koryoamniyonit olmayanlarda 0,04 ‘tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,177). Koryoamniyonit olanlarda tanı anındaki OTH değeri 8,68 iken koryoamniyonit olmayanlarda 8,38 ‘tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,322).

Çizelge 4.8. Koryoamniyonit ile Tanı Anındaki BK, CRP, ProCT, OTH Değerleri Arasındaki İlişki

	Hastalar (N:38)		P Değeri
	Koryoamniyonit(+)	Koryoamniyonit (-)	
	(N:12)	(N:26)	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
BK	13,11±2,41	11,44±2,53	0,087
Crp	0,54±0,24	0,45±0,31	0,388
ProCT	0,06±0,04	0,04±0,03	0,177
OTH	8,68±1,05	8,38±1,13	0,322

Çizelge 4.9’da hasta grubu içerisinde koryoamniyonit olan ve olmayanların doğum öncesi günlerinde ölçülen BK, OTH, CRP, ProCT değerlerinin ortalamaları gösterilmiştir. Koryoamniyonit olanlarda doğum öncesi günlerinde ölçülen BK değeri 18,60 iken koryoamniyonit olmayanlarda 16,28 ‘tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,158). Koryoamniyonit olanlarda doğum öncesi günlerinde ölçülen CRP değeri 1,73 iken koryoamniyonit olmayanlarda 0,89 ‘dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,002). Koryoamniyonit olanlarda ve olmayanlarda ölçülen ProCT değeri 0,08’dir (p:0,987). Koryoamniyonit olanlarda doğum öncesi günlerinde ölçülen OTH

değeri 8,19 iken koryoamniyonit olmayanlarda 8,65'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,292).

Çizelge 4.9. Koryoamniyonit ile Doğum Öncesi Günlerindeki BK, CRP, ProCT, OTH Değerleri Arasındaki İlişki

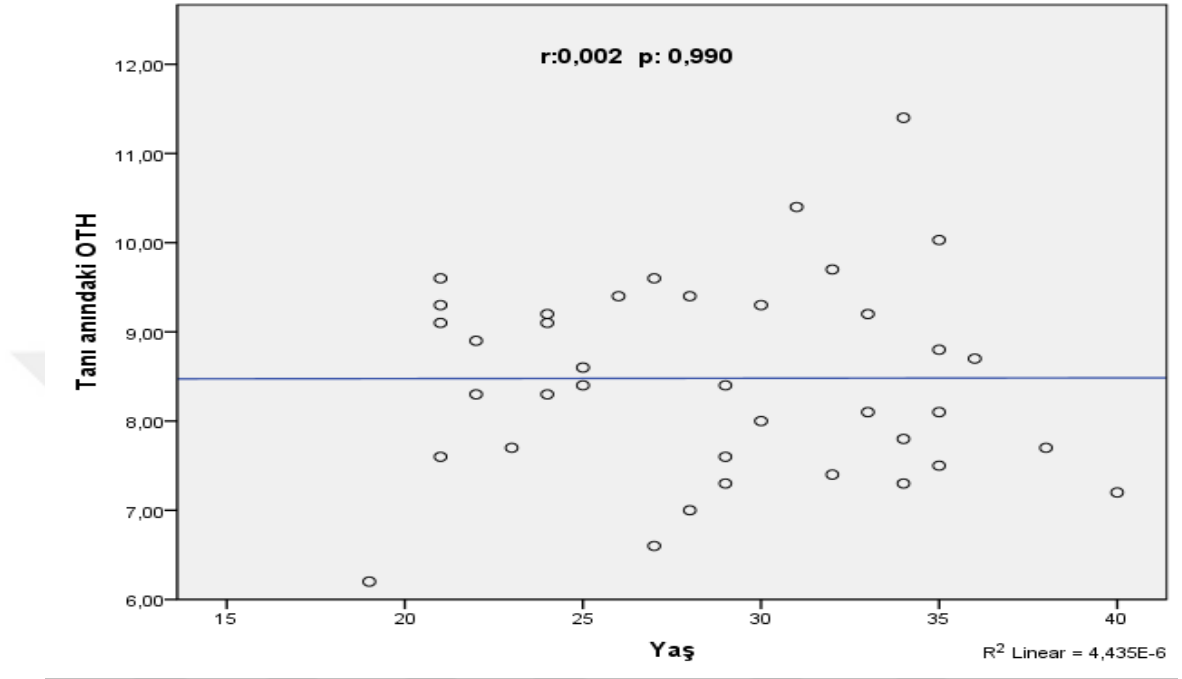
	Hastalar (N:38)		P Değeri
	Koryoamniyonit(+) (N:12)	Koryoamniyonit (-) (N:26)	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
BK	18,60 $\pm$ 3,83	16,28 $\pm$ 5,11	0,158
CRP	1,73 $\pm$ 0,67	0,89 $\pm$ 0,61	<u>0,002</u>
ProCT	0,08 $\pm$ 0,04	0,08 $\pm$ 0,05	0,987
OTH	8,19 $\pm$ 1,23	8,65 $\pm$ 1,44	0,292

Hasta grubunda sigara içen 13 kişinin tanı anında ölçülen ortalama OTH değeri 8,4 $\pm$ 1,5 iken sigara içmeyen 25 kişinin ortalama OTH değeri 8,5 $\pm$ 0,8 'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,611). Hasta grubunda sigara içen 13 kişinin doğum öncesi ölçülen ortalama OTH değeri 8,4 $\pm$ 1,3 iken sigara içmeyen 25 kişinin OTH değeri 8,7 $\pm$ 1,5'dur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,644). Kontrol grubunda sigara içen 3 kişinin ortalama OTH değeri 7,7 $\pm$ 2,0 iken sigara içmeyen 40 kişinin ortalama OTH değeri 8,4 $\pm$ 1,3'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,535). (Çizelge 4.10)

Çizelge 4.10. Siyara içme durumuna göre Hasta ve Kontrol gruplarının ortalama OTH değerleri

OTH değeri	Sigara içenler	Sigara içmeyenler	P değeri
Tanı anında	8,4 $\pm$ 1,5	8,5 $\pm$ 0,8	0,611
Doğum öncesi	8,4 $\pm$ 1,3	8,7 $\pm$ 1,5	0,644
Kontrol Grubu	7,7 $\pm$ 2,0	8,4 $\pm$ 1,3	0,535

Hasta grubunda tanı anında ölçülen OTH değerleri ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,002$, $p:0,990$) (Şekil 4.6).



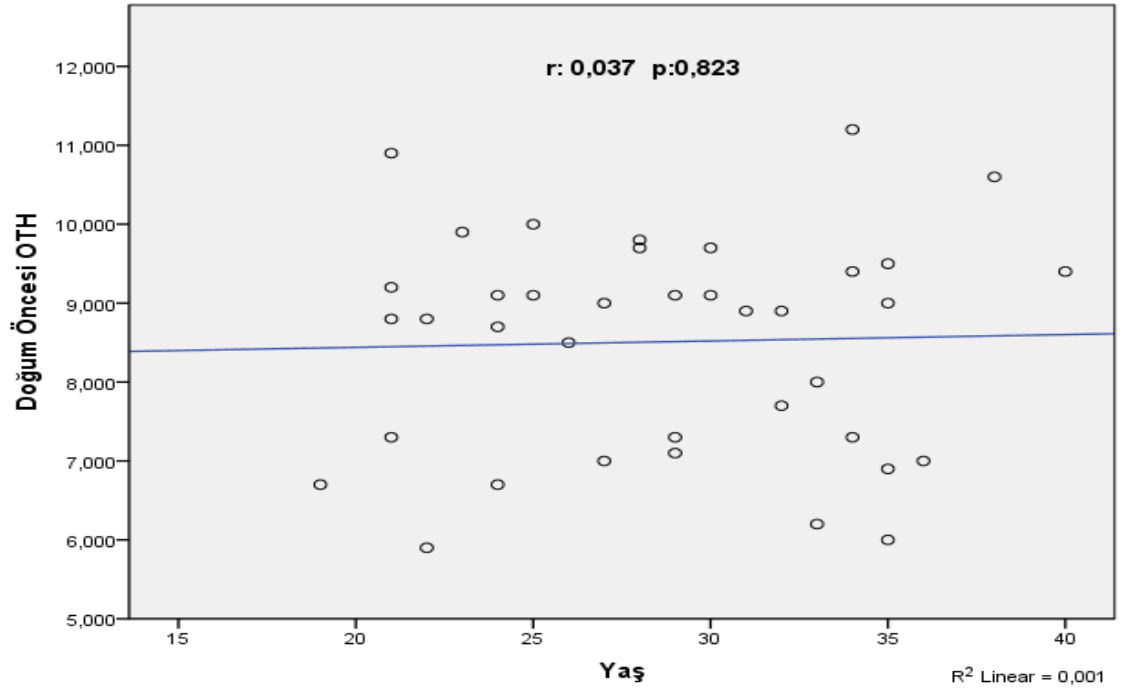
Şekil 4. 6. Yaş ile Hastaların Tanı anında ölçülen OTH değerlerinin ilişkisi

Hasta grubunda doğum öncesi ölçülen OTH değerleri ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,037$, $p:0,823$) (Şekil 4.7).

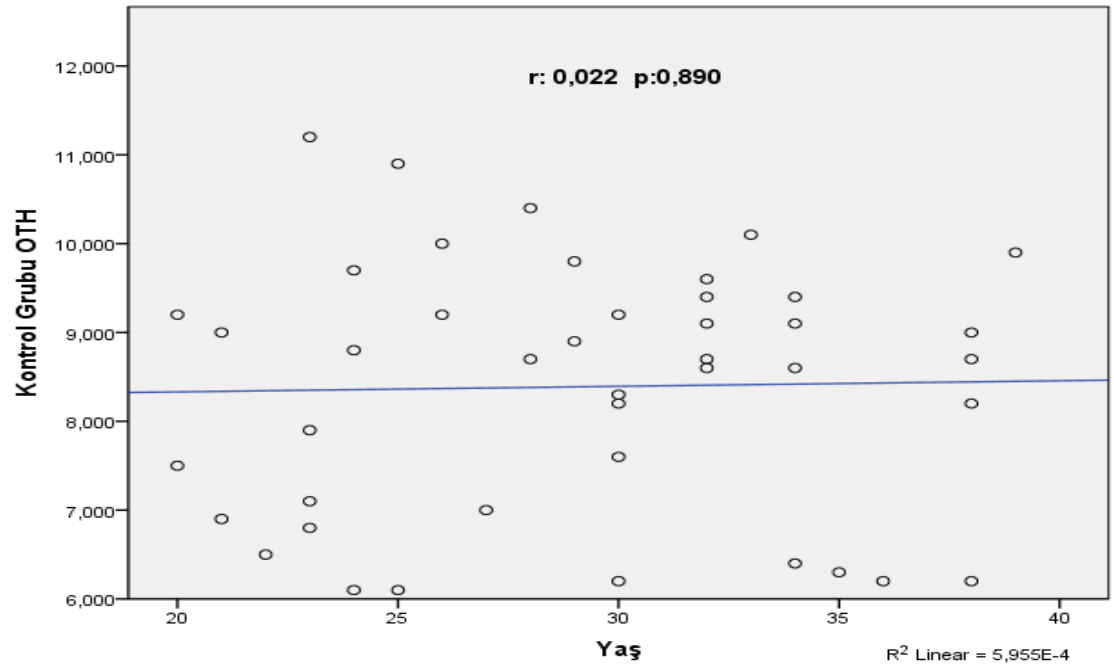
Kontrol grubunda ölçülen OTH değerleri ile kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r:0,022$, $p:0,890$) (Şekil 4.8).

Kontrol grubunun gestasyonel yaşı ile ortalama OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($r:0,029$, $p:0,856$) (Şekil 4.9)

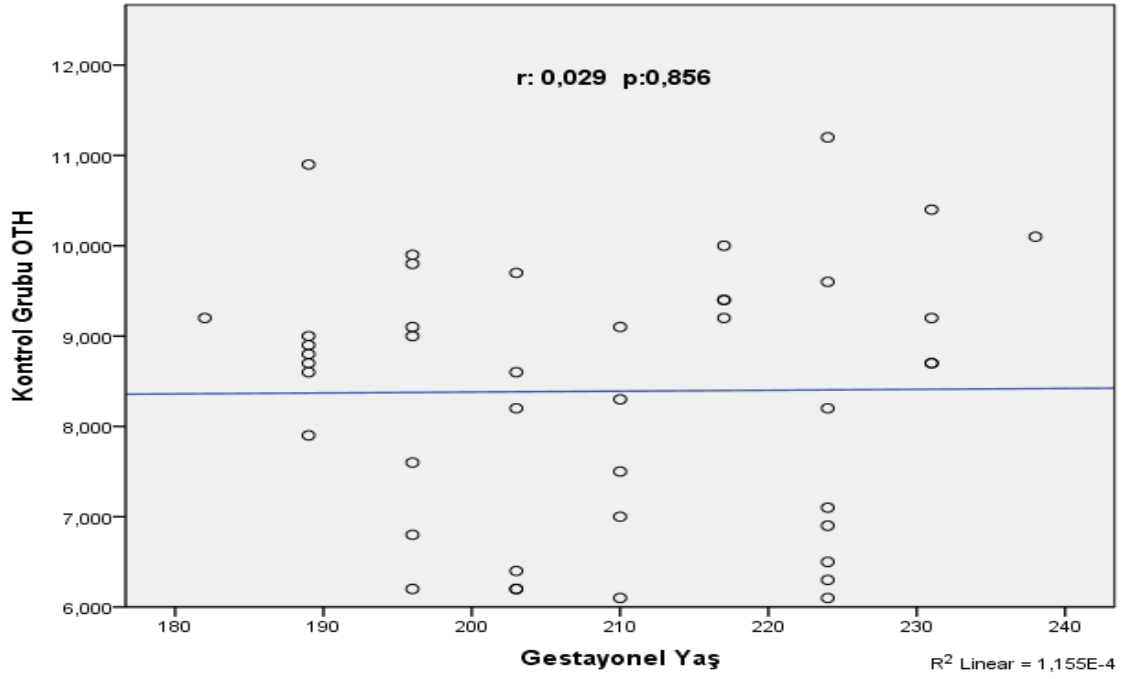
Hasta grubunun gestasyonel yaşı ile tanı anında ortalama OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($r:0,060$, $p:0,719$) (Şekil 4.10).



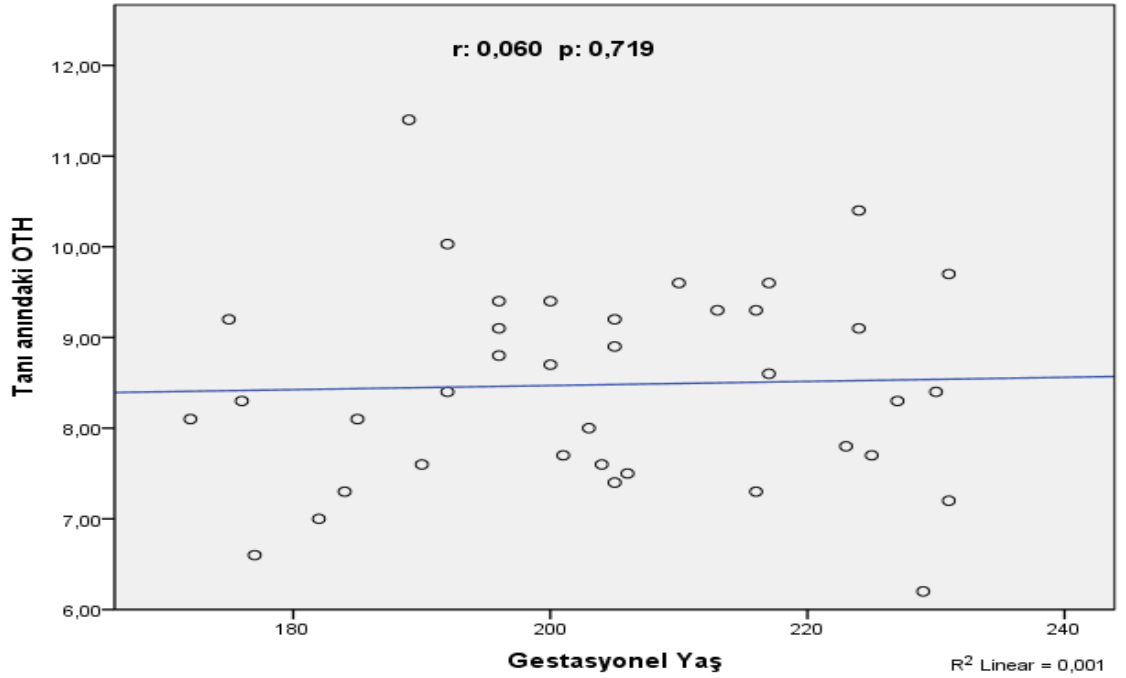
Şekil 4. 7. Yaş ile Hastaların Doğum öncesi ölçülen OTH değerlerinin ilişkisi



Şekil 4. 8. Yaş ile Kontrol grubunun OTH değerleri arasındaki ilişki

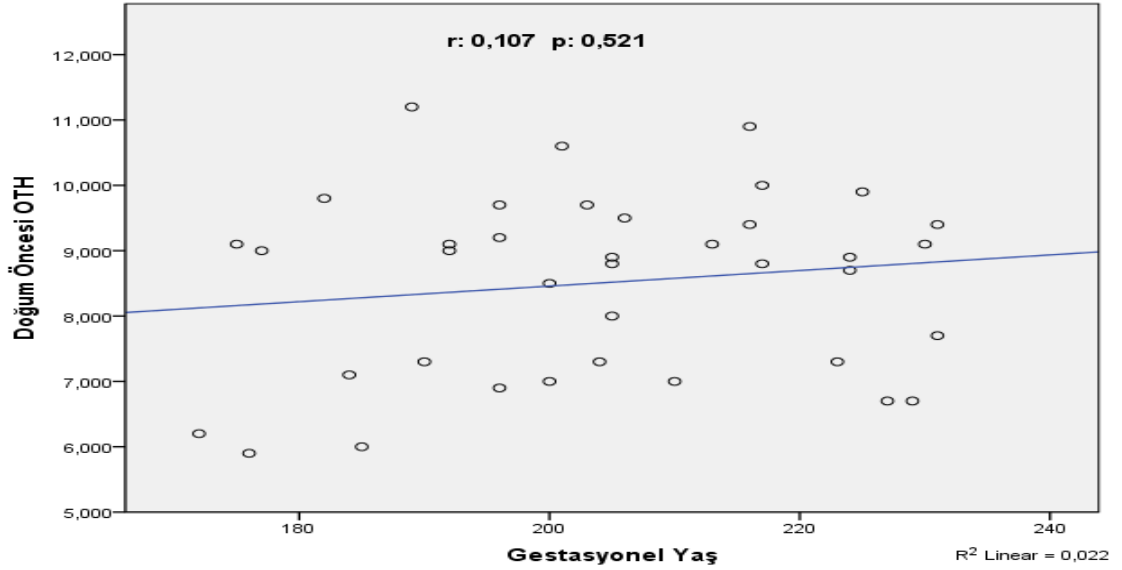


Şekil 4.9. Kontrol grubunun Gestasyonel yaşı ile ortalama OTH değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.10. Hasta grubunun Gestasyonel yaşı ile tanı anında ortalama OTH değerleri arasındaki ilişki

Hasta grubunun gestasyonel yaşı ile doğum öncesi ortalama OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($r:0,107$, $p:0,521$) (Şekil 4.11).



Şekil 4. 11. Hasta grubunun Gestasyonel yaşı ile doğum öncesi ortalama OTH değerleri arasındaki ilişki

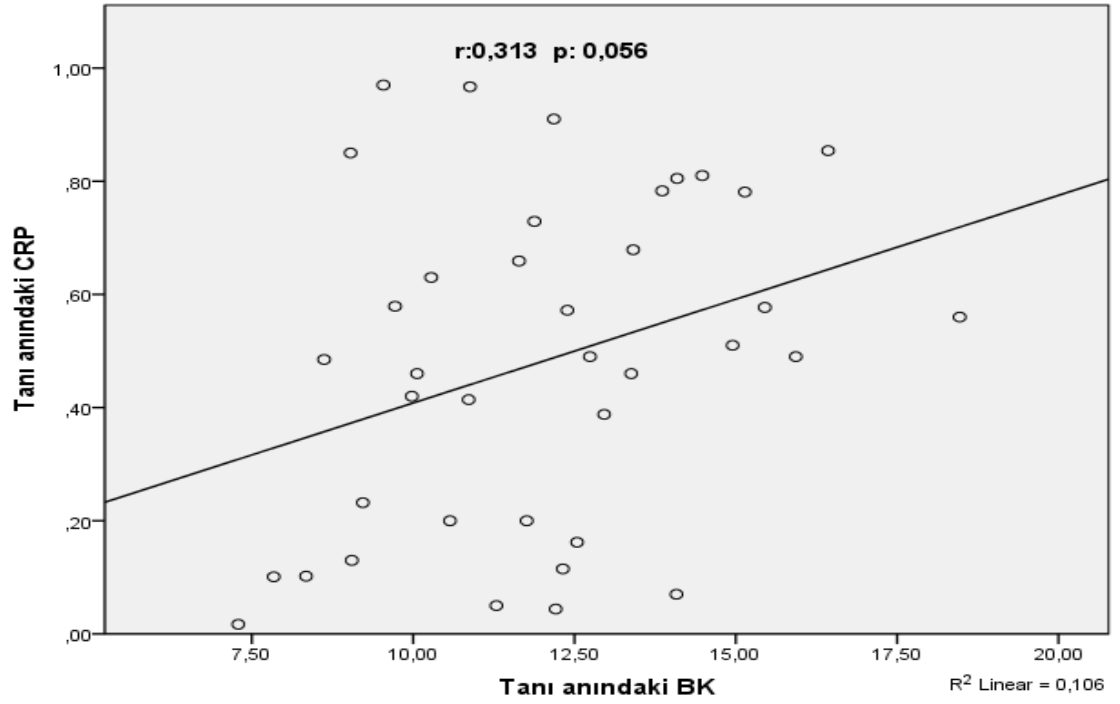
Hasta grubunun tanı anında ölçülen BK değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,313$, $p:0,056$) (Şekil 4.12).

Hasta grubunun tanı anında ölçülen BK değerleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,154$, $p:0,355$) (Şekil 4.13).

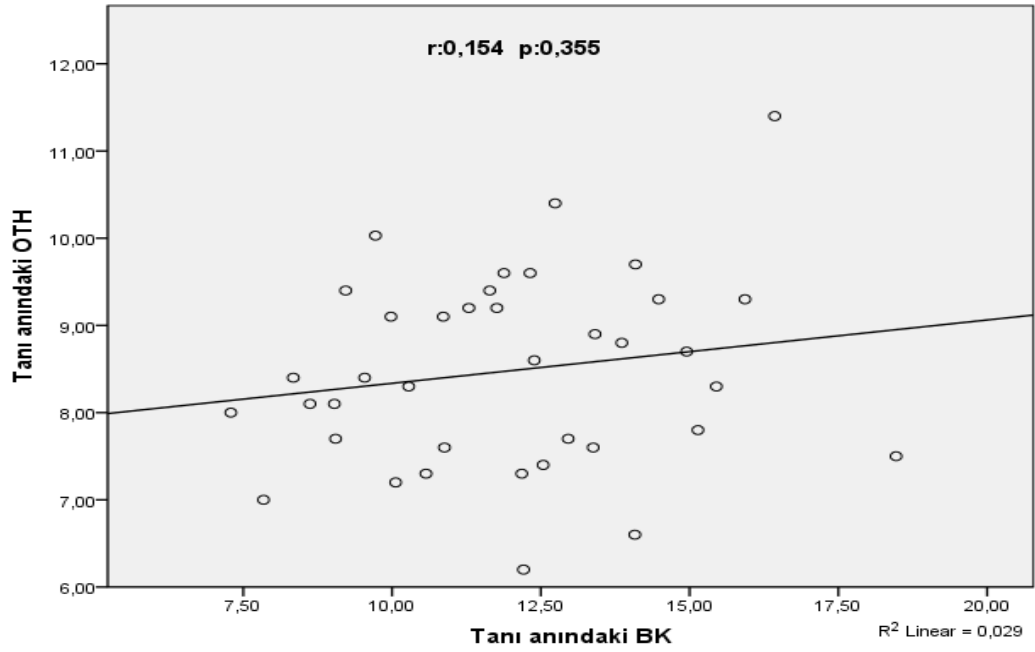
Hasta grubunun tanı anında ölçülen BK değerleri ile ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,033$, $p:0,846$) (Şekil 4.14).

Hasta grubunun tanı anında ölçülen OTH değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,290$, $p:0,077$) (Şekil 4.15).

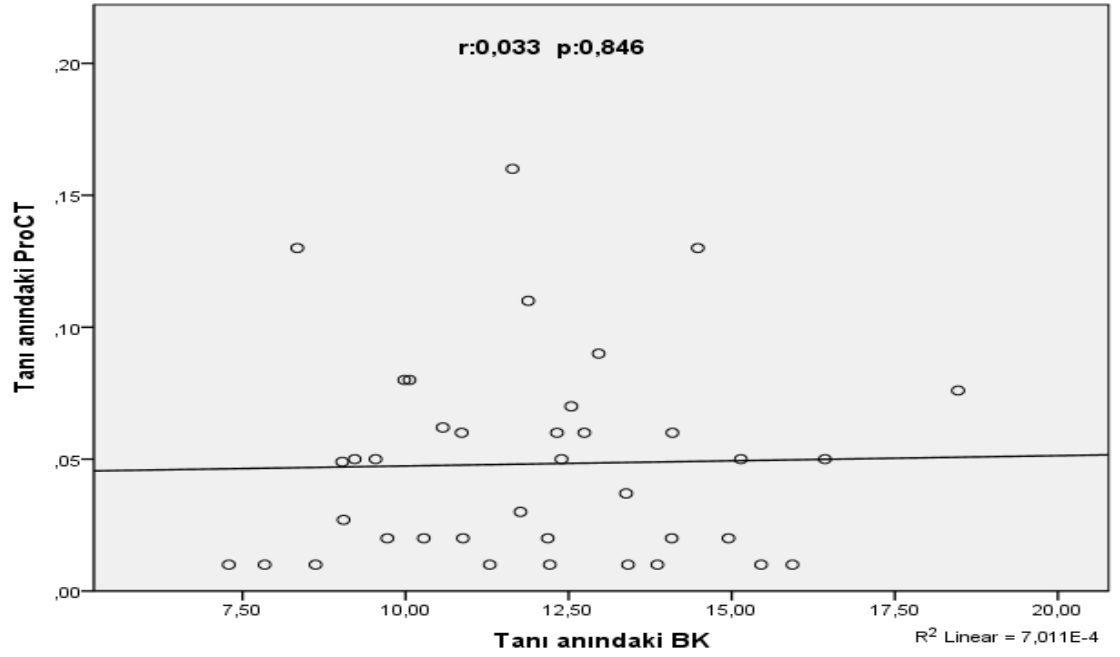
Hasta grubunun tanı anında ölçülen OTH değerleri ile ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,199$, $p:0,230$) (Şekil 4.16).



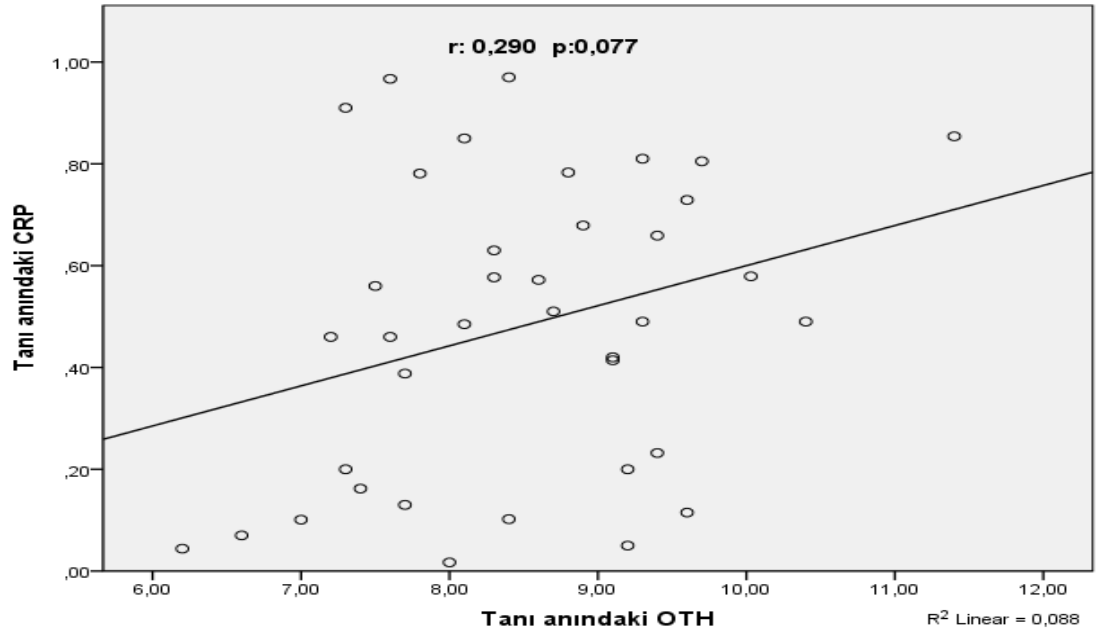
Şekil 4. 12. Hasta grubunun tanı anındaki BK ile CRP değerlerinin arasındaki ilişki



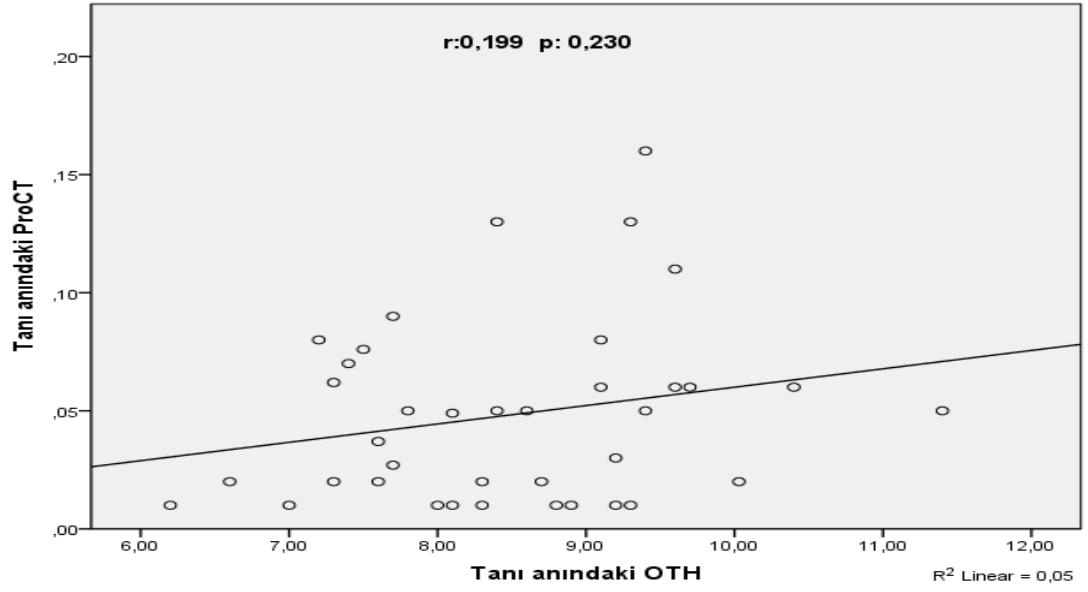
Şekil 4.13. Hasta grubunun tanı anındaki BK ile OTH değerlerinin arasındaki ilişki



Şekil 4.14. Hasta grubunun tani anındaki BK ile ProCT değerlerinin arasındaki ilişki

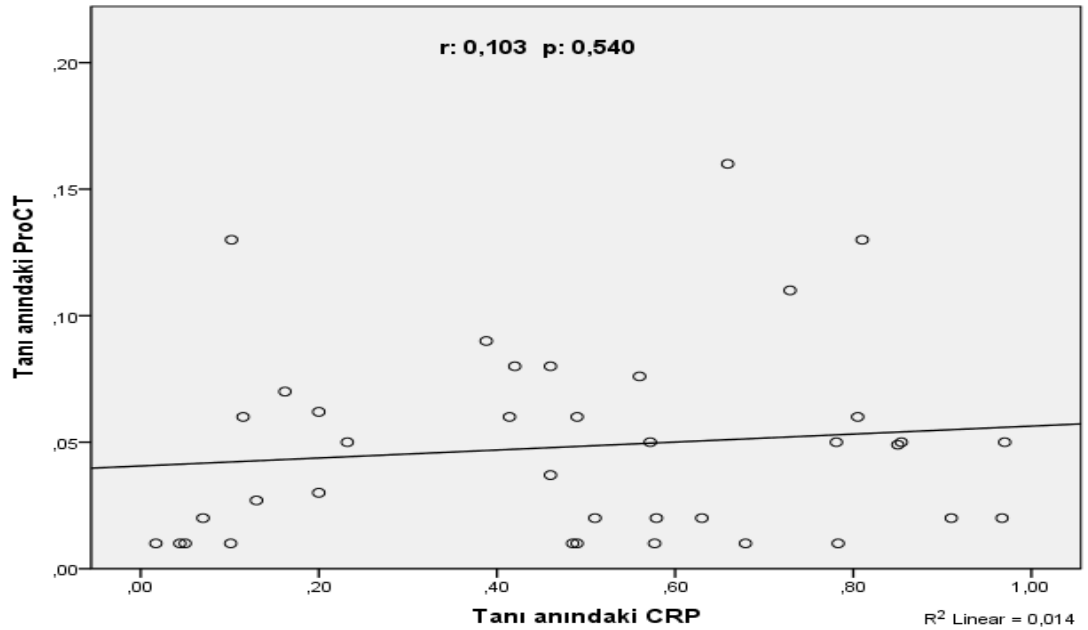


Şekil 4.15. Hasta grubunun tani anındaki OTH ile CRP değerlerinin arasındaki ilişki



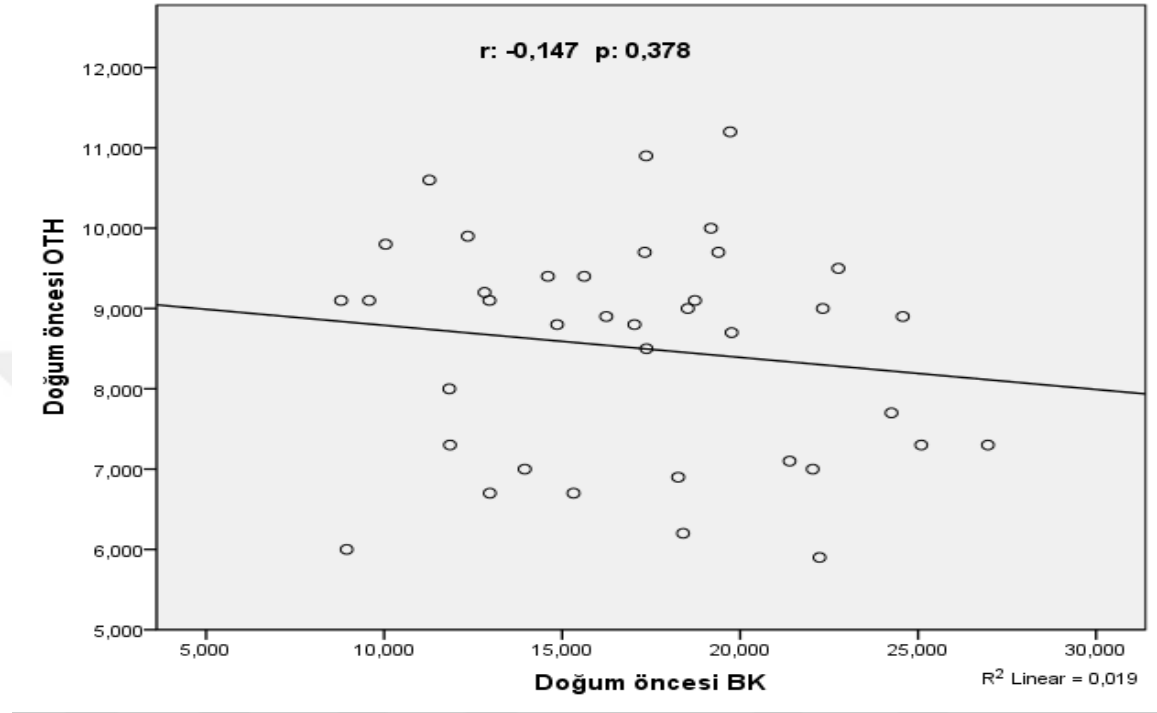
Şekil 4.16. Hasta grubunun tanı anındaki OTH ile ProCT değerlerinin arasındaki ilişki

Hasta grubunun tanı anında ölçülen CRP değerleri ile ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,103$, $p:0,540$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Hasta grubunun tanı anındaki CRP ile ProCT değerlerinin arasındaki ilişki

Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen BK değerleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:-0,147$, $p:0,378$) (Şekil 4.18)



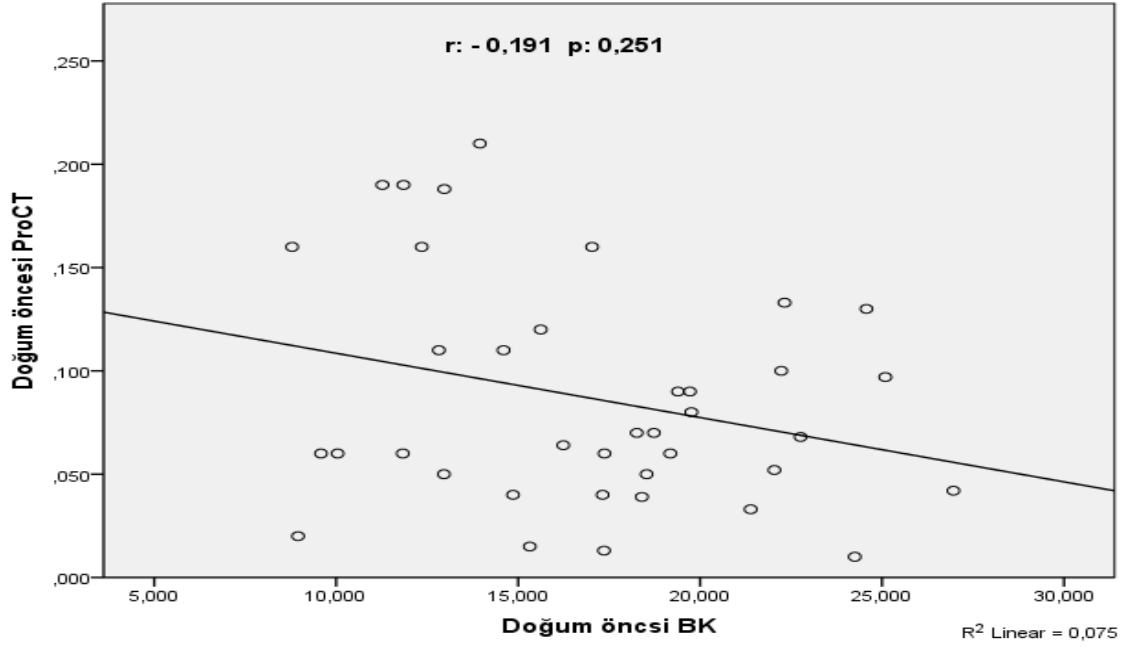
Şekil 4.18. Hasta grubunun doğum öncesi BK ile OTH değerlerinin arasındaki ilişki

Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen BK değerleri ile ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:-0,191$, $p:0,251$) (Şekil 4.19).

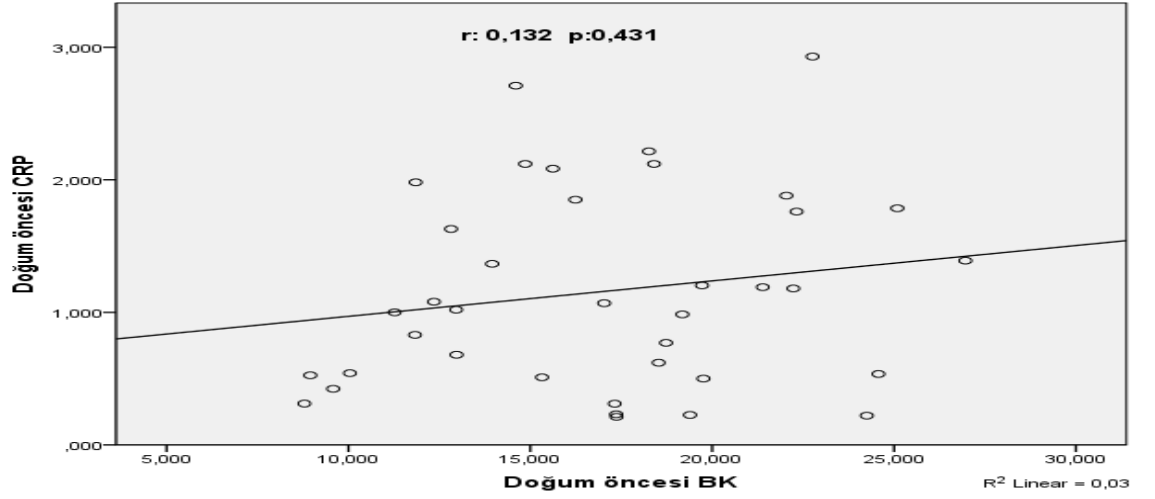
Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen BK değerleri ile CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,132$, $p:0,431$) (Şekil 4.20).

Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen CRP değerleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:-0,152$, $p:0,363$) (Şekil 4.21).

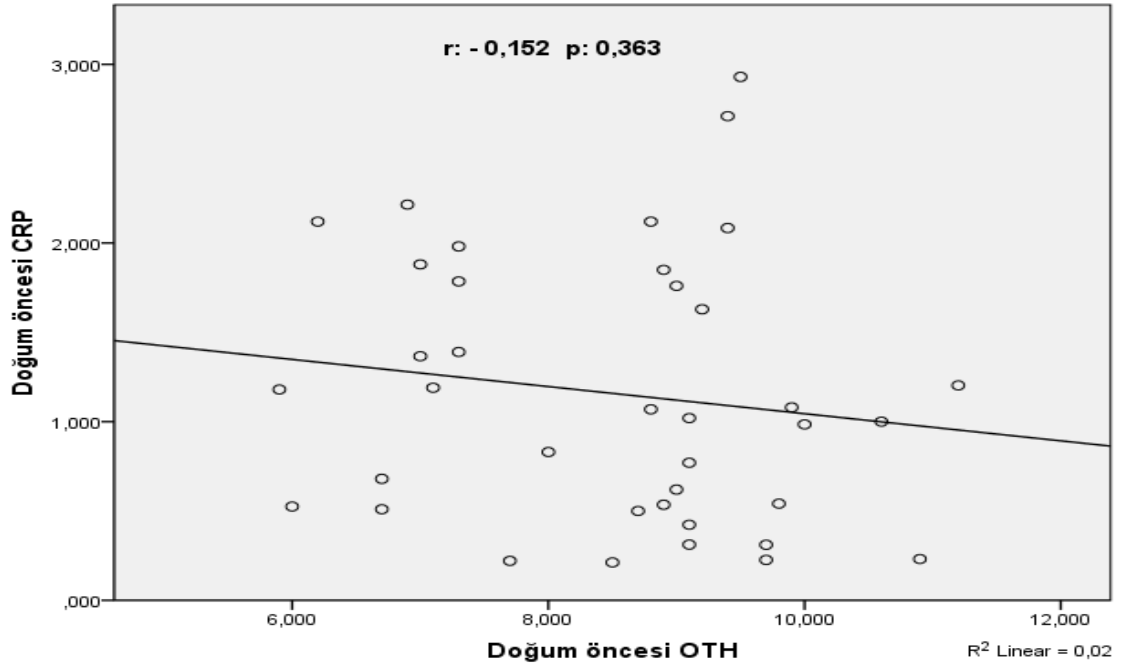
Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen CRP değerleri ile ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,247$, $p:0,134$) (Şekil 4.22).



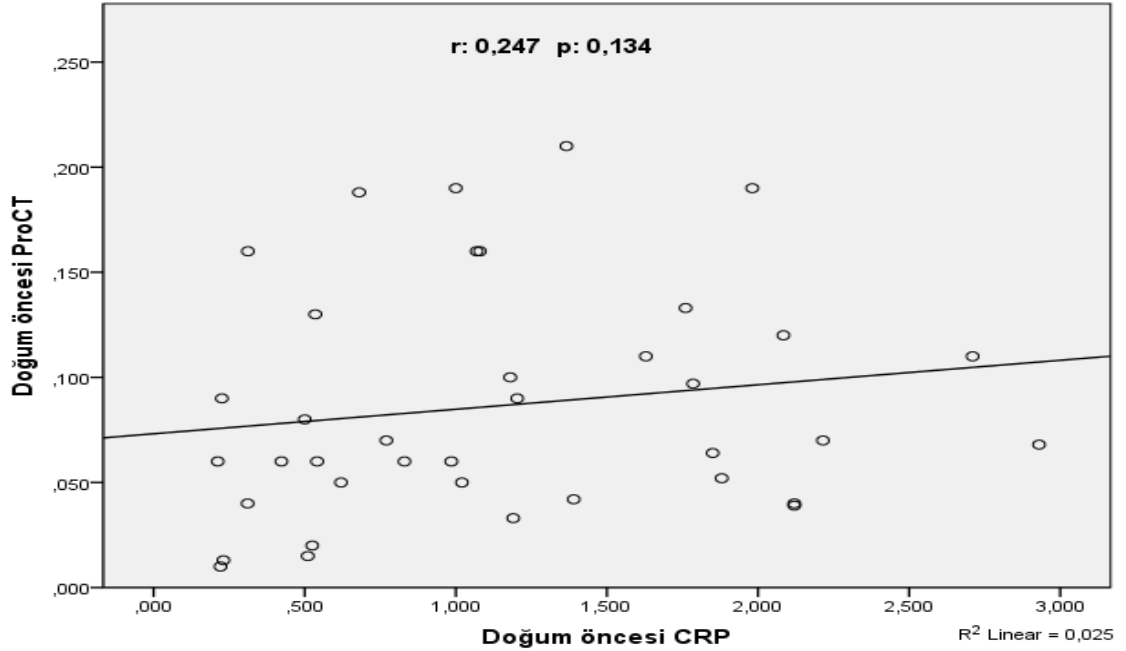
Şekil 4.19. Hasta grubunun doğum öncesi BK ile ProCT değerlerinin arasındaki ilişki



Şekil 4.20. Hasta grubunun doğum öncesi BK ile CRP değerlerinin arasındaki ilişki

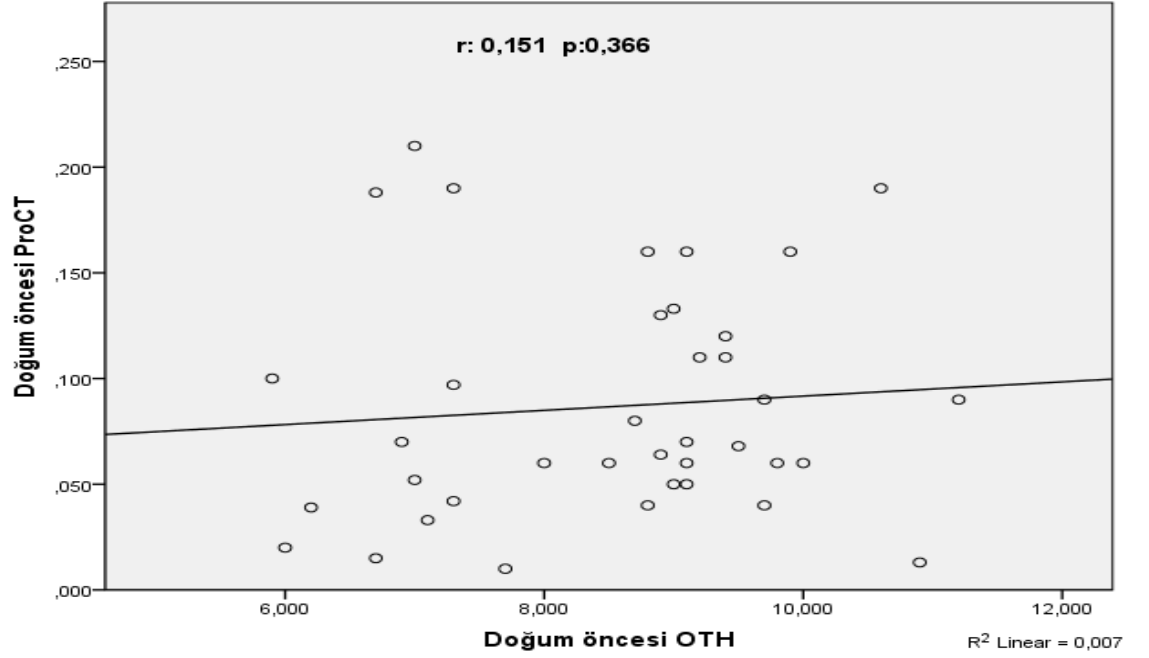


Şekil 4. 21. Hasta grubunun doğum öncesi CRP ile OTH değerlerinin arasındaki ilişki



Şekil 4.22. Hasta grubunun doğum öncesi CRP ile ProCT değerlerinin arasındaki ilişki

Hasta grubunun doğum öncesi ölçülen ProCT değerleri ile OTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r:0,151$, $p:0,366$) (Şekil 4.23).



Şekil 4. 23. Hasta grubunun doğum öncesi ProCT ile OTH değerlerinin arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ucuz bir laboratuvar bulgusu olan OTH'nin, preterm EMR'deki subklinik enfeksiyon tanısında ve takibindeki olası yeri ve öneminin araştırılması amaçlandı. Günümüzde CRP, ProCT ve BK'nın intrauterin enfeksiyon tanısındaki değeri sınırlı olmasına rağmen, preterm EMR hastalarını konservatif yaklaşımda, takipte sık kullanılan belirteçlerdir. Bu nedenle, bu belirteçlerin değerleri ile OTH değerleri çalışmamızda karşılaştırıldı. Ayrıca koryoamniyonitin objektif bir bulgusu olan histolojik koryoamniyonit ile OTH değerleri arasındaki ilişki de incelendi.

EMR yönetiminde, uzmanlar arasında halen tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Term EMR ve terme yakın preterm EMR olgularında konservatif yaklaşımdan daha ziyade, doğum önerilmektedir. Termden uzak preterm EMR olgularında ise prematüriteye bağlı fetal komplikasyonları en aza indirmek amacıyla, herhangi bir doğum endikasyonu (fetal distres, aktif doğum eylemi, plasenta dekolmanı, koryoamniyonit varlığı gibi) olmadığı sürece, konservatif yaklaşım önerilmektedir (4). Fakat bu yaklaşım esnasında membranlar rüptüre olduğundan dolayı, fetus ve anne mikroorganizmaların açık bir hedefi haline gelmektedir. İntrauterin enfeksiyonun ise perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında olduğu bildirilmektedir (6). Preterm EMR'de, prematüriteye bağlı komplikasyonları en aza indirmek amacıyla konservatif yaklaşım uygulandığı esnada intrauterin enfeksiyona bağlı fetal ve maternal komplikasyonlarla karşı karşıya kalmaktayız. Maalesef intrauterin enfeksiyonun semptom ve bulguları görülmeden enfeksiyon gelişebilmektedir (175). Klinik bulgu veren koryoamniyonitlerin tanısı için kullanılan parametreler her gebede pozitif olmadığı gibi, doğumdan sonra histopatolojik olarak ispatlanmış koryoamniyoniti olan her gebede de klinik koryoamniyonit saptanamamaktadır. Subklinik koryoamniyonite bağlı olarak fetal enflamatuvar cevap oluşmakta, bunun sonucu olarak neonatal beyin hasarına ve nörolojik defisite yol açıp serebral palsi etyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (71). Preterm EMR hastalarında intrauterin enfeksiyonun erken tanısı, annede ve

özellikle yenidoğanda, mortalite ve morbiditeyi önlemek için erken müdahale imkanı sağlayabileceği düşünülmektedir (176).

Günümüzde akciğer maturasyonu için beklenen EMR olgularında subklinik intrauterin enfeksiyonun tanısı için CRP, BK, ProCT gibi testlerden faydalanılmaktadır. Amniyosentez ile elde edilen amniyotik sıvıda birçok farklı enflamasyon belirteci değerlendirilerek, koryoamniyonit tanısı kesin olarak konulabilir. Ancak invazif bir girişim olması, enfeksiyon riski taşıması, sık tekrarlanabilir bir yöntem olmaması, preterm EMR takibinde uygun bir yöntem olarak kabul görmemektedir. İşlemin dezavantajlarından bir diğeri de, preterm EMR olgularında azalmış amniyon sıvı volümü nedeniyle teknik açıdan zorluğudur (177). Bu sebeplerden dolayı, subklinik koryoamniyonit tanısı için kolay, ucuz ve sık uygulanabilecek sensitivite ve spesifitesi yüksek yöntemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

OTH, trombosit boyutlarını en doğru gösteren belirteç olarak görülmekte ve trombosit fonksiyonunun göstergesi olarak düşünülmektedir. OTH birçok hastalıkta basit bir enflamatuvar gösterge olarak çalışılmıştır. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda tedavi ile OTH'de azalma bildirilmiştir (167). Trombositlerin konakçı savunmasında, aktif katılımcılar olduklarına ve enfeksiyon sırasında görülen trombositozun bu süreçlerde direkt olarak trombosit kullanılması nedeniyle olabileceğine inanılmaktadır (156). Pek çok çalışmada, OTH'nin enflamasyon belirteci olarak, kullanılabileceği ve kronik enflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ve anti-enflamatuvar tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabileceği vurgulanmaktadır (167).

OTH için normal gebelik düzeylerine dair yeterli çalışma yoktur. Gebelikte CRP düzeylerine dair yapılan çalışmalarda ise çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda kontrol ve EMR grubunun ortalama OTH değerlerinin, CRP değerlerinin yanısıra, ProCT ve BK değerleri ile de karşılaştırma yapıldı.

Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabit olarak bulunmuştur. Yaş ile OTH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, OTH'nin yaştan etkilenmediği görülmektedir (18,19,20). Çalışmamızda yaş ile OTH değerleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadığı gibi, yaş bakımından da

gruplar arasında farklılık tespit edilmedi. Bu sonuç, diğer çalışmalardaki gibi OTH'nin yaştan etkilenmediği görüşünü desteklemektedir.

Normal gebelik sırasında OTH'nin sabit olduğu belirtilmektedir (18). Diğer taraftan gestasyonel hafta ilerledikçe trombosit sayısı azalırken, OTH'nin değişmediği bulunmuştur (162). Çalışmamızda, gruplar arası gestasyonel haftalar benzer olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da OTH değerinin gestasyonel haftadan etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır.

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi ve sepsiste OTH değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (149, 178, 174). Çalışmamızda OTH değerlerini etkilememesi için, EMR ve kontrol grubunda, ek hastalığı olan olgular çalışmamızdan çıkartılmıştır.

Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır, ancak esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranololün OTH'yi artırırken, kinaprilin OTH'ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (179). Ancak diğer beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi saptanamamıştır (180). Bu çalışmalar doğrultusunda herhangi bir hastalıktan dolayı ilaç kullanan olgular, OTH değerlerini etkilememesi için çalışmamızdan dışlanmıştır.

Preterm EMR öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde artmış tekrarlama riski bildirilmektedir (39). Bu risk ortalama %16-32 civarındadır. Term doğum öyküsü olan gebelerde ise bu oran %4 olarak bildirilmektedir (40). Diğer taraftan EMR hastalarında herhangi bir EMR risk faktörü bulunmayabilir (3, 4, 6). Çalışmamızda EMR grubunda hiçbir hastada EMR öyküsü bulunmamaktadır.

Sigara kullanan hastalarda, normal popülasyona göre EMR görülme riski daha fazladır (3, 4, 6). Çalışmamızda sigara kullananların oranı kontrol grubunda % 7, EMR grubunda ise % 34,2 olarak bulunmuştur. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamızdan da elde edilen sigara içiminin, EMR için bir risk faktörü olabileceği sonucu literatürle paraleldir.

Daha önceki doğumlarında, preterm doğum öyküsü olan hastalarda preterm EMR görülme riski artmıştır (3, 4, 6). Bizim çalışmamızda da aynı doğrultuda, preterm doğum öyküsü kontrol grubundaki hiçbir olguda yokken,

EMR grubunda 4 (% 10,5) olguda görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Preterm EMR'nin birçok nedeni vardır, ancak intrauterin enfeksiyonun en büyük hazırlayıcı etmen olduğu düşünülmektedir (105). Preterm EMR'den sonra membranların histolojik çalışmaları, koryodesidual yüzeyde belirgin bakteriyel kontaminasyon ile beraber amniyon zarının az miktarda tutulduğu yönündedir. Enfeksiyona ait klinik bir şüphe olmasa da yapılan amniyosentez örneklerinde preterm EMR tanısı alanlarda amniyotik sıvı kültür pozitifliği %25-30 arasında saptanmıştır (36). Preterm EMR ve preterm eylemin büyük kısmında amniyotik sıvıda mikroorganizmalar olduğu bulunmuştur (6). Aynı zamanda ürogenital yol enfeksiyonları ile preterm EMR de ilişkilendirilmiştir. Neisseria gonore, Klamidya trochomatis, Trichomonas vaginalis ve GBS preterm EMR ile birliktelik gösteren ürogenital yol patojenleridir (38). Çalışmamızda EMR grubunun ilk başvuru anındaki BK değerleri ile kontrol grubundaki BK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Yine benzer şekilde EMR grubunun ilk başvuru anındaki CRP değerleri ile kontrol grubundaki CRP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bu sonuçlar da enfeksiyonun preterm EMR'de hazırlayıcı faktörler arasında olduğunu destekler niteliktedir. Fakat ProCT ve OTH değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Hasta sayısının az olması bu sonucu doğurmuş olabilir.

Çalışmamızda, EMR grubundaki hastaların doğum öncesi BK değerleri, ilk başvuru anındaki değerlerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, intrauterin enfeksiyonu tanısasal olarak öngörebileceği yönünde değerlendirilebilir. Bununla birlikte preterm EMR'de uygulanan antenatal kortikosteroid de, BK sayısında artışa neden olmaktadır (4). Ayrıca BK sayısı gestasyonel haftadan da etkilenmektedir (181). EMR grubundaki hastalara ilk geldiklerinde antenatal kortikosteroid uygulanmıştır. Ayrıca bekleme yaklaşımı esnasında hastaların gestasyonel yaşları artmıştır. Bütün bunlar göz önüne alındığında, BK değerleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca EMR grubundaki hastaların doğum öncesi BK değerleri, kontrol grubunun BK değerlerinden anlamlı yüksek bulundu. Bu anlamlı farkın intrauterin

enfeksiyondan mı, yoksa EMR grubundaki hastalara uygulanan antenatal kortikosteroidden mi olduğunu anlamak için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, EMR grubundaki hastaların doğum öncesi CRP değerleri, ilk başvuru anındaki değerlerden anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca EMR grubundaki hastaların doğum öncesi CRP değerleri, kontrol grubundan da anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuçlar doğrultusunda CRP değerlerinin intrauterin enfeksiyonu, tanısal olarak öngörebileceği yönünde değerlendirilebilir. Diğer yandan Sacks ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, gestasyonel yaş ile birlikte CRP değerlerinin arttığı gözlenmiştir (182). Başka bir çalışmada ise, 22. gestasyonel haftadan itibaren CRP değerlerine bakılmış, bir değişiklik izlenmemiştir (183). Literatürde bulunan CRP ile ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklı olması nedeniyle, daha fazla sayıda hasta içeren, prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda, EMR grubundaki hastaların doğum öncesi ProCT değerleri, ilk başvuru anındaki değerlerden ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada ProCT düzeyleri, sağlıklı gebeler ile gebe olmayan sağlıklı insanlar arasında karşılaştırılmış ve bir değişiklik saptanmamıştır (184). CRP ve BK değerleri gestasyonel yaştan etkilenirken, ProCT düzeylerinin etkilenmemesi bir avantaj olarak görülebilir. ProCT değerlerinin anlamlı şekilde yükselmesi ve kontrol grubundan da yüksek bulunması intrauterin enfeksiyonu, tanısal olarak öngörebileceği yönünde değerlendirilebilir.

Yazıcı ve arkadaşlarının 2009 yılında ankilozan spondilit hastalarında yaptığı bir araştırmada, tedaviden önce ankilozan spondilit hastaları ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında, hastaların OTH değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Altı aylık tedavi sonrasında ise (konvansiyonel tedavi ve anti- TNF tedavisi), OTH değerinde anlamlı düşme gözlenmiştir (185). Gasparyan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, romatoid artritli hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. OTH değeri istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur (170). Kısacık ve arkadaşlarının çalışmasında ise OTH'nin aktif ankilozan spondilitli ve romatoid

artritli hastalarda azaldığı, tedavi ile OTH değerinin yükseldiği gösterilmiştir (169). Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise ülseratif kolitli hastalarda kontrol grubuna göre ve aktif ülseratif kolitli hastalarda inaktif hastalara göre anlamlı olarak daha düşük OTH değerleri saptanmıştır. OTH'nin hastalık aktivitesini sedimantasyon, CRP ve lökosit sayısına göre daha iyi yansıttığı öne sürülmüştür (168). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada, sepsisli vakalarda OTH'nin izlendiği ve bunun hastalığın tanısı ve seyri açısından diğer enflamasyon belirteçleri ile birlikte kullanılabilecek önemli bir parametre olabileceği belirtilmektedir (186).

Bizim çalışmamızda ise, EMR grubundaki hastaların ilk başvuru anındaki ve doğum öncesi OTH değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca EMR grubundaki hastaların doğum öncesi ile kontrol grubunun OTH değerleri arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedenleri arasında hasta sayısının yetersiz olması sayılabilir. Ayrıca literatür incelendiğinde, OTH'nin tanisal veya prognostik kullanımıyla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bunun en önemli sebebi olarak OTH'nin ölçümündeki teknik farklılıklar gösterilmektedir. Hastanelerdeki genel uygulamada, hemogram ölçülürken antikoagülan olarak EDTA kullanılmaktadır. Bunun bir sakıncası, EDTA ile antikoagülasyonu sağlanmış örneklerde zamanla OTH değerleri değişebilmektedir (148, 149). İncelemeden önce örneğin tüpte EDTA'ya maruz kaldığı süre arttıkça trombosit şeklinin değişmesine bağlı OTH artmaktadır. Beş dakikalık bir zaman diliminde % 10-15 kadar OTH artabilmektedir. Çalışmamız retrospektif olduğu için OTH'nin çalışılma süreci kontrol edemediğimiz bir parametredir. Anlamlı bir sonuç bulunamamasının bir nedeni olabilir.

Sigara içen hastalarda OTH'nin arttığı bulunmuştur (160). Sigara içen aterosklerotik hastalarda da aynı şekilde trombosit sayısı ve OTH'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre artmış olduğu bulunmuştur. Ayrıca aterosklerotik gruptaki hastalar sigarayı bıraktıktan yaklaşık 1-3 ay sonra OTH % 10 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Sigara nedeniyle artan OTH'nin ateroskleroza hızlanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (161). Bizim çalışmamızda ise, EMR grubundaki hastalar ve kontrol grubunda sigara kullanan

ve kullanmayan olgular arasında, sigara ve OTH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu duruma hasta sayısının az olması neden olmuş olabilir.

Koryoamniyonit term gebelerin yaklaşık olarak % 1-5'inde görülür (139). Preterm doğum yapan gebelerde ise, klinik veya subklinik koryoamniyonit sıklığı % 25'tir (140). Çalışmamızda plasenta patoloji sonuçları incelendiğinde % 31,6 oranında histopatolojik koryoamniyonit tespit edilmiştir. Bu oran literatürde verilen oranlara yakındır.

Çalışmamızda EMR grubundaki hastalar, histopatolojik koryoamniyoniti olan ve olmayan şeklinde ayrıldığında, bakılan parametrelerden sadece doğum öncesi CRP değerleri ile histopatolojik koryoamniyonit olanlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Koryoamniyonit tanısının plasentanın histolojik değerlendirilmesi ile doğrulandığı altı tane çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde, koryoamniyoniti saptamada CRP'nin tanısal değerinin olduğunu belirten çalışmalar varken, bunun aksi yönünde görüş bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (187). Bu metaanalize göre CRP'nin koryoamniyonit tanısında iyi bir belirteç olmadığı sonucuna varılmıştır (187). Bu aradaki çelişkilerin giderilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren, daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ

- Bizim çalışmamızda, OTH'nin maternal ve gestasyonel yaştan etkilenmediği gösterilmiştir.
- Preterm doğum öyküsü ve sigara kullanımı, preterm EMR etyolojisinde yer alan önemli faktörler arasında olduğu sonucuna varılmıştır.
- Preterm EMR hasta grubunda, ilk başvuru anında ölçülen BK ve CRP değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması preterm EMR etyolojisinde enfeksiyonun rolünü destekler.
- EMR grubundaki hastaların doğum öncesi BK, CRP ve ProCT değerlerinin, ilk başvuru anında ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı yüksek bulunması; BK, CRP ve ProCT'nin intrauterin enfeksiyonu tanısal olarak öngörebileceği yönünde değerlendirilebilir.
- EMR grubundaki hastaların doğum öncesi ölçülen CRP değerleri ile histopatolojik koryoamniyonit olanlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle klinik izlemde BK ve ProCT'ye göre CRP daha faydalı olabilir.
- Her 2 grupta da sigara kullanımı ve OTH değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- OTH ile preterm EMR'deki subklinik enfeksiyonun tanısı ve takibi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- OTH'nin birçok hastanede bakılabilen, basit ve ucuz bir test olması ve birçok çalışmada, bazı klinik durumlarda faydalanılabilecek bir belirteç olduğunun gösterilmesi, OTH'yi araştırmacılar için çekici kılmaktadır. Yapılacak gelecek araştırmaların faydalı olabilmesi, standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak OTH ölçümlerine bağlıdır. Bu şekilde OTH'nin değerlendirilmesi pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir. OTH'nin enflamasyon ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi için, diğer enflamatuvar hastalıklarda yapılacak prospektif çalışmalar ve OTH'yi etkileyen diğer muhtemel mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışma OTH'nin, preterm EMR'deki subklinik enfeksiyon tanısında ve takibindeki yeri ve öneminin araştırılması, aynı zamanda ProCT , CRP ve BK değerleri ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Bu araştırma, vaka-kontrol tipi bir çalışmadır. Vaka grubu 24-34. gebelik haftalarında preterm erken membran rüptürü tanısı alan 38 hastadan, kontrol grubu ise 24-34. gebelik haftalarında herhangi bir ek hastalığı olmayan 43 sağlıklı gebeden oluşmaktadır. Hastaların tanı anındaki ve doğum öncesindeki BK, ProCT, CRP ve OTH değerleri ile kontrol grubundaki hastaların herhangi bir zamanda alınmış olan BK, ProCT, CRP ve OTH değerleri kaydedilerek birbirleriyle karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Ayrıca vaka grubunun plasental patoloji raporları incelenmiş, koryoamniyoniti olan ve olmayan olguların BK, CRP, ProCT ve OTH değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Vaka grubunun doğum öncesi ölçülen BK ($17,01 \pm 4,82$), CRP ($1,15 \pm 0,74$), ProCT ($0,08 \pm 0,05$) değerleri tanı anında ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksekti. Vaka grubunda tanı anında ölçülen BK ($11,97 \pm 2,59$) ve CRP ($0,48 \pm 0,29$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Hastaların doğum öncesi BK ($17,01 \pm 4,82$), CRP ($1,15 \pm 0,74$) ve ProCT ($0,08 \pm 0,05$) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca vaka grubunda koryoamniyoniti olanların CRP ($1,73 \pm 0,67$) değerleri olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. OTH değerleri vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: EMR grubundaki hastaların doğum öncesi BK, CRP ve ProCT değerlerinin, ilk başvuru anında ve kontrol grubunun değerlerinden anlamlı bir şekilde yüksek bulunması, BK, CRP ve ProCT'nin intrauterin enfeksiyonu, tanısız olarak öngörebileceği yönünde değerlendirilebilir. EMR grubundaki hastaların doğum öncesi ölçülen CRP değerleri ile histopatolojik koryoamniyonit olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle klinik izlemde BK ve ProCT'ye göre CRP daha faydalı olabilir. OTH ile preterm EMR'deki subklinik enfeksiyonun tanısı ve takibi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Sözcükler: Erken membran rüptürü, ortalama trombosit hacmi, koryoamniyonit, subklinik intraamniyotik enfeksiyon

7. ABSTRACT

Objective: This study was carried out in order to determine the role and importance of MPV for diagnosis and follow-up of sub-clinic infections in PPRM, and to compare to the values of ProCT, CRP and WBC.

Method: This study is a case-control type of study. The study group consists of 38 patients diagnosed for preterm rupture of membrane between 24th and 34th gestational weeks, while control group consists of 43 healthy pregnant women between 24th and 34th gestational weeks. WBC, ProCT, CRP and MPV values of patients at the moments of diagnosis and delivery and the WBC, ProCT, CRP and MPV values of women in control group, which were measured at any moment, were recorded and compared. Moreover, the placental pathology reports of study group were examined, and the WBC, ProCT, CRP and MPV values of those having chorioamnionitis and those of cases having no chorioamnionitis were compared to each other.

Results: Of the study group, the WBC (17.01 ± 4.82), CRP (1.15 ± 0.74), and ProCT (0.08 ± 0.05) values measured before the delivery were significantly higher than those measured at the moment of diagnosis. Of the study group, the WBC (11.97 ± 2.59) and CRP (0.48 ± 0.29) values measured at the moment of diagnosis were statistically significantly higher than those of control group. Prenatal WBC (17.01 ± 4.82), CRP (1.15 ± 0.74) and ProCT (0.08 ± 0.05) values of patients were statistically significantly higher than those of control group. Moreover, in study group, the CRP (1.73 ± 0.67) values of patients with chorioamnionitis were found to be statistically significantly higher than those of patients having no chorioamnionitis. When compared between study and control groups, no significant relationship was found between MPV values of the groups.

Discussion: Prenatal WBC, ProCT, CRP and MPV values of patients in PPRM group were found to be significantly higher than those values measured at the moment of diagnosis and those values measured among control group cases and, thus, the WBC, CRP and ProCT can be interpreted to be capable of diagnostically predicting the intrauterine infection. A statistically significant relationship was found between prenatal CRP values of patients in PRM group and the values measured among the cases with histopathologic chorioamnionitis. For this reason, in clinic observation, CRP may be more useful than WBC and ProCT. No statistically significant relationship was found between MPV and diagnosis and follow-up of sub-clinic infection in PPRM.

Keywords: preterm premature rupture of membranes, mean platelet volume, chorioamnionitis, sub-clinic intraamniotic infection

9. KAYNAKLAR

1. Çekiç Güler S. Normal Doğum Eylemi. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL et al, editors. Williams Obstetrik (Yıldırım G, Çev.). 24nd edition. Nobel Tıp Kitabevi; 2015.p.448-449.
2. Creasy RK, Resnik R. In: Maternal–fetal medicine. 4th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1999.p.?-?.
3. Çekiç Güler S. Anormal Doğum Eylemi. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL et al, editors. Williams Obstetrik (Yıldırım G, Çev.). 24nd edition. Nobel Tıp Kitabevi ; 2015.p.462-463.
4. ACOG. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2013; 122: 918-930.
5. Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1994.p.305-316.
6. Tanır HM, Turp AB. Erken Membran Rüptürü . In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. Obstetri Normal ve Sorunlu Gebelikler (Tanır HM, Şener T, Çev.). Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2009.p.713-733.
7. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin N Am 1997; 11:135–76.
8. Athayde N, Romero R, Maymon E et al. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:135–41.
9. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl J Med 1998; 339:1434-9.
10. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes.Obstet Gynecol 2003; 101(1):178-193.

11. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert WN. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996; 175(4):966-969.
12. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982; 59:539-45.
13. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117: 399-404.
14. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:471-9.
15. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M ve ark. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Developmental Epidemiology Network Investigators. Pediatr Res* 1999; 46:566-75.
16. Güçer F, Yüksel M, Varol F, Yüce MA, Balkanlı-Kaplan P, Çermik TF et al. Maternal serum IL-6 levels in preterm and term labor. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 11(2):68.
17. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-626.
18. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994; 15:12-15.
19. Bancroft AJ, Abel W et al. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000; 11:379-387.
20. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7:157-161.
21. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993; 7:104-113.

22. Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:890-906.
23. Ergeneli MH, Durukan T. Riskli Gebe İzlemi ve Doğumu. In: Kişnişçi, Gökşin, Durukan Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu, editors. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi*; 1996.p.1481-1489.
24. Kitzmiller J. Preterm premature rupture of the membranes. In: Fuchs F, Stubblefield PG, editors. *Preterm Birth Causes, Prevention and Management*. New York, Macmillan; 1984.p.298.
25. Lei H, Kalluri R, Furth EE et al. Amnion type 4 collagen composition and metabolism: implications for membrane breakdown. *Biol Reprod* 1999, 60:176.
26. Lei H, Furth EE, Kalluri R et al. A program of cell death and extracellular matrix degradation is activated in the amnion before the onset of labor. *J Clin Invest* 1997; 98:1971.
27. Skinner SJM, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: Effect of gestation lenght and premature rupture. *Obstet Gynecol* 1981; 57:487.
28. El Khwad M, Stetzer B, Moore RM et al. Term human fetal membranes have a weak zone overlying the lower uterine pole and cervix before the onset of labor. *Biol Reprod* 2005; 72:720.
29. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Increased concentration of pro-matrix metalloproteinase 9 in term fetal membranes overlying the cervix before labor: implications for membrane remodeling and rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:409.
30. Maymon E, Romero R, Pacora P et al. Human Neutrophil collecenase in parturation, PROM and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:94-99.
31. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20:344-368.
32. Lavery JP, Miller CE, Knight RD. The effect of labor on the rheolgic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60:87-92.

33. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta* 2006; 27:1037–51.
34. Athayde N, Edwin SS, Romero R et al. A role for matrix metalloproteinase-9 in spontaneous rupture of the fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1248-1253.
35. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663.
36. Romero R, Mazor M, Wu YK et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1998; 12:262-279.
37. Romero R, Quintero R, Oyarzun E et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 159:661-666.
38. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR et al. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:397-404.
39. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001;97:485–90.
40. Lee T, Carpenter M, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:209-213.
41. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:738–45.
42. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130–137.

43. Berkowitz GS, Blackmore-Prince C, Lapinski RH, Savitz DA. Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* 1998; 9:279–85.
44. Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:555–558.
45. Charles D, Edwards WB. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:1065-1071.
46. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 1980; 56:543-548.
47. Meyer MD, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:494-502.
48. Alger LS, Pupkin MJ. Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin J Obstet Gynecol* 1986; 29(4):758-770.
49. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348:2379-85.
50. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:219–224.
51. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:18–31.
52. Romero R, Yeo L, Chaemsaihong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(1):15-26.
53. Carroll SG, Blott M, Nicolaides KH. Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births. *Obstet Gynecol* 1995; 86:18-25.
54. ACOG. Practice bulletins No. 80: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007-1019.
55. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989, 30:257-262.

56. Creasy RK. Preterm birth prevention: Where are we. *Am. J. Of Obstet . Gynecol* 1993, 168:1223-1230.
57. Mercer B, Arheart K. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346:1271-1279.
58. Taylor J, Garite T. Premature rupture of the membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984 64:615-620.
59. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19:339.
60. 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*. 2001; 184:459-462.
61. Myles TD, Espinoza R, Meyer W, Bieniarz A. Preterm premature rupture of membranes: comparison between twin and singleton gestations. *J Matern Fetal Med* 1997; 6:159-163.
62. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (8):CD001058.
63. Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
64. Morales WJ. The effect of chorioamnionitis on the developmental outcome of preterm infants at one year. *Obstet Gynecol* 1987; 70:183-186.
65. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae:is there an association between these pregnancy complications?. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:672–676.
66. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20:389-400.
67. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107(1):e1-e1.

68. Hallak M, Bottoms S. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: a myth. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1045-1049.
69. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:675–681.
70. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patane L, Doria V, Zorloni C et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:947–51.
71. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta analysis. *JAMA* 2000; 284:1417-1424.
72. Vergani P, Ghidini A, Locatelli A et al. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second-trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1359-1364.
73. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003–1007.
74. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:562–563.
75. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: Clinical opinion. *Am. J. of Obstet Gynecol* 2006; 125:322-331.
76. Davidson KM. Detection of premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(4):715-722.
77. McGregor JA, Johnson S. 'Fig-Leaf' ferning and positive nitrazine testing: semen as a cause of misdiagnosis of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1142-1143.
78. Gaucherant P, Salle B, Sergeant P et al. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like

- growth factor binding protein-1, daimine-oxidase, and Ph. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:536-540.
79. Rosemond RL, Lombardi SJ, Boehm FH. Ferning of amniotic fluid contaminated with blood. *Obstet Gynecol*. 1990;75:338-340.
 80. Healy AJ, Veille JC, Sciscione A et al. The timing of elective delivery in preterm premature rupture of the membranes: a survey of members of the Society of Maternal-Fetal Medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1479-1481.
 81. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 63:195-199.
 82. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N Engl J Med*. 1991; 325:669-674.
 83. Jeurgens-Borst AJ, Bekkers RL, Sporken JM, van der Berg PP. Use of insulin like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102:11-14.
 84. Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O e al. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 15:120-125.
 85. Kim YH, Park YW, Kwon HS et al. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84:802-805.
 86. Kafali H, Oksuzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275:157-160.
 87. Wiberg-Itzel E, Cnattingius S, Nordstrom L. Lactate determination in vaginal fluids: a new method in the diagnosis of prelabour rupture of membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112:754-758.

88. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. Amnisure placental alpha macroglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005; 22:317-320.
89. Lee SE, Park JS, Norwitz ER et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007; 109:634-640.
90. Gravett MG, Thomas A, Schneider KA et al. Proteomic analysis of cervical-vaginal fluid: identification of novel biomarkers for detection of intra-amniotic infection. *J Proteome Res* 2007; 6:89-96.
91. Pereira L, Lapidus J, Lu X, Gravett M, Nagalla S. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid and identification of novel biomarkers for prediction of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006, 195(6):S2.
92. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1):11-22.
93. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol* 2004; 31:765-782.
94. Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. *J Reprod Med* 1987; 32(1):1-4.
95. Calkins LA. Premature spontaneous rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64:871.
96. Kappy KA, Cetrulo C, Knuppel RA. Premature rupture of membranes: conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:655-661.
97. Hannah M, Ohlsson A, Farine D et al: International Term PROM Trial: a RCT of induction of labor for prelabor rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:303-330.
98. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady V, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of

membranes at term (37 weeks or more). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 1:CD005302.

99. Ovalle A, Martinez MA, Kakarieka E, Gomez R, Rubio R, Valderrama O et al. Antibiotic administration in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:35–41.
100. Flenady V, King JF. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002; 3:CD001807.
101. Van der Ham DP, Van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 276.e1-276.e10.
102. Van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, Van Beek JJ, Opmeer BC, Mulder AL et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9:e1001208.
103. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:349-352.
104. Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:775–782.
105. Bafalı O. Preterm Eylem. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL et al, editors. *Williams Obstetrik* (Yıldırım G, Çev.). 24nd edition. Nobel Tıp Kitabevi ; 2015.p.833-854.
106. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 3:CD004454.
107. Vidaeff AC, Ramin SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54:337–343.

108. Harding JE, Pnag J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:131-139.
109. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000;172:1-18.
110. Elimian A, Garry D, Figueroa R et al. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (Betacode Trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007 110:26.
111. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633-642.
112. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference?. *Obstet Gynecol* 2002; 99:101-108.
113. Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among U.S. maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol* 2008; 112:42-47.
114. How HY, Cook CR, Cook VD et al. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis vs. expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7:8-12.
115. Dunlop PD, Crowley PA, Lamont RF, Hawkins DF. Preterm ruptured membranes, no contractions. *J Obstet Gynaecol* 1986;7: 92-96.
116. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 10:CD007062.
117. 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.
118. Goldenberg RL: The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1020-1037.

119. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1405-1412.
120. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 51:11-22.
121. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357:979–988.
122. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997; 278:989–995.
123. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1051-1057.
124. Nelson KB, Grether JK: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very-low-birthweight infants?. *Pediatrics* 1995; 95:263.
125. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2669-2676.
126. Mittendorf R, Covert R, Boman J et al. Is tocolytic magnesium sulfate associated with increased total pediatric mortality?. *Lancet* 1997; 350:1517-1518.
127. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: CD004661.
128. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology* 2012, 119(6):1308.
129. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology* 2012, 120(4):964.

130. Serenius F, Källén K, Blennow M et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2,5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 309(17):1810-1820.
131. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126:443-456.
132. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management. *Obstet Gynecol* 1993;81:61-64.
133. Blickstein I, Katz Z, Lancet M, Molgilner BM. The outcome of pregnancies complicated by preterm rupture of the membranes with and without cerclage. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28:237-242.
134. Giraldo-Isaza MA, Berghella V. Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:313-320.
135. Laskin MD, Yinon Y, Whittle WL. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:424-428.
136. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:937-939.
137. Quintero RA, Morales WJ, Allen M et al. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): preliminary experience. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181:744-749.
138. Sela HY, Simpson LL. Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: management considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54(2):321-329.
139. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1317-1326.
140. Armer TL, Duff P. Intraamniotic infection in patients with intact membranes and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:589-593.

141. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194 –202.
142. Smulian J, Shen-Schwarz S, Vintzileos A, Lake M et al. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999; 94:1000-1005.
143. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3:CD003254.
144. Duff P. Antibiotic selection in obstetrics: making cost-effective choices. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:59-72.
145. Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003; 102:957–961.
146. Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Haematol* 2007; 29:1-15.
147. Tomita E, Akatsuka J, Kokubun Y. Differential diagnosis of various thrombocytopenias in childhood by analysis of platelet volume. *Pediatr Res* 1980; 14: 133-137.
148. Giles C. The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-37.
149. Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993; 70: 687-690.
150. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7: 431-436.
151. Macey M, Azam U, McCarthy D, Webb L, Chapman ES, Okrongly D et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine and dipyridamol (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem* 2002; 48: 891-899.
152. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent thrombotic activation in vivo. *Circulation* 1997; 96: 69-75.

153. Holme S, Simmonds M, Ballek R, Murphy S. Comparative measurements of platelet size by coulter counter microscopy of blood smears, and lighttransmission studies, relationship between platelet size and shape. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 610-622.
154. Mannaioni PF, Di Bello MG, Masini E. Platelets and inflammation: Role of platelet-derived growth factor, adhesion molecules and histamine. *Inflamm Res* 1997; 46:4–18.
155. Canpolat FE, Yurdakul M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009; 51(2):314-316.
156. Yeaman MR. The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 1997;25:951–968.
157. Scheifele DW, Olsen EM, Pendray MR. Endotoxemia and thrombocytopenia during neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Clin Pathol.* 1985;83:227–229.
158. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit size as a deteminant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
159. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988; 72:1-8.
160. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Sencer E, editor. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Nobel İstanbul; 2001.p.246-286.
161. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992; 14:281-87.
162. Lurie, S. Changes in platelet volume and count during pregnancy: a longitudinal study. *Gynecologic and obstetric investigation* 1995. 40(1): 71-72.
163. Gülcan M, Varol E, Etli M et al: Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:427-430.
164. Çay N, İpek A, Gümüş M et al. Platelet Activity Indices in patients With Deep Vein Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18:206-210.

165. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I et al. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the TromsØ study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:157-162.
166. Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:148-156.
167. Doua T, Bures J, Rejchrt S et al. Mean platelet volume (MPV) in Crohn's disease patients. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873.
168. Yüksel O, Helvacı K, Başar O et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets* 2009; 20: 277-281.
169. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-294.
170. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A et al. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-1129.
171. Yazici S, Yazici M, Erer B et al. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. *Platelets* 2010;21:122-125.
172. Karabudak O, Ulusoy RE, Erikci AA et al. Inflammation and hypercoagulable state in adult psoriatic men. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 337-340.
173. Canpolat F, Akpınar H, Eskiöğlu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 325-328.
174. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 749-756.
175. Turhan NO, A Karabulut, B Adam. Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission-to delivery interval. *J Perinat Med* 2000; 28:133-139.

176. 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. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 147(2):124-129.
177. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L et al. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1072–1079.
178. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17:802-807.
179. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
180. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. *J Human Hypertension* 2001; 15:203-207.
181. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E ve ark. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in premature rupture of the membranes. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 91–95.
182. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 2004;19:1025–1030.
183. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-Reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176–180
184. Morgenthaler NG, J Struck, C Fisher-Schulz, E Seidel-Mueller ve ark. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 2002; 48(5-6), 263-270.
185. Yazici S, Yazici M, Erer B et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets* 2010; 21: 126-131.

186. Van Der Lelie J, Von Dem Borne AEG Kr. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 693-696.
187. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: An appraisal *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005; 13(3):179-181.



10. EKLER

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Abdullah BOZTOSUN
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Gebelikte Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)'nin Subklinik İntraamniyotik Enfeksiyon Tanısında ve Erken Membran Ruptürünün Takibindeki Yeri ve Önemi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 317	Tarih: 01.06.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açımdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Gulay ÖZBİLİM
Üye

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye (İznil)

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İznil)

Prof.Dr.Necmiye HABİMOĞLU
Üye

Doç.Dr.Gülşim ÖZGE BAĞCI
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr.Ali Berkant AVCI
Üye

Doç.Dr.Gök DURSUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehmet TÜRKAY
Üye (İznil)

Dr.Ünal HULÜR
Üye (İznil)

Turgut ALTUN
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

