

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**GEBELİKTE PROKALSİTONİNİN SUBKLİNİK
İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON TANISINDA
VE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN
TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ**

TÜLAY OLUDAĞ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**GEBELİKTE PROKALSİTONİNİN SUBKLİNİK
İNTRAAMNİOTİK ENFEKSİYON TANISINDA
VE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN
TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

TÜLAY OLUDAĞ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. SABAHATTİN ALTUNYURT

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖNSÖZ.....	V
1.ÖZET.....	1
2.SUMMARY	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
4.GENEL BİLGİLER.....	6
4.1.PROKALSİTONİN	6
4.1.1.Prokalsitonin Fizyolojisi.....	6
4.1.2.Prokalsitonin Üretimi.....	7
4.1.3.Prokalsitonin Ölçümü ve Klinik Kullanımı.....	9
4.2.TERMDE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ ve PRETERM	
ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ.....	12
4.2.1.Tanım ve İnsidans.....	12
4.2.2.Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	12
4.2.3. EMR ve İlişkili Komplikasyonlar.....	15
4.2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	16
4.2.5. Preterm EMR’de Tedavi.....	18
4.2.6. Rüptüre Fetal Membranların Spontan Kapanması.....	20
4.2.7. Preterm EMR’de Antenatal Kortikosteroid Kullanımı.....	21
4.2.8. Preterm EMR’de Tokoliz.....	21
4.2.9. Grup B Beta-Hemolitik Streptokok Kemoprofilaksisi.....	22
4.2.10.Uzamış Preterm EMR’de Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı...23	
4.2.11.Preterm EMR’de Fetal Monitörizasyon.....	23
4.2.12. Preterm EMR’de Elektif Doğum Zamanlaması .	24
4.2.13.Preterm EMR ve Serklaj.....	24
4.2.14.Termde Erken Membran Rüptürü ve Tedavi.....	24

4.3.İNTRAAMNİOTİK ENFEKSİYON VE KORYOAMNİONİT.....	25
4.3.1. Tanım ve Patogenez.....	25
4.3.2.Risk Faktörleri ve İlişkili Durumlar.....	26
4.3.3.Maternal Komplikasyonlar.....	28
4.3.4.Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar.....	28
4.3.5.İntraamniotik Enfeksiyon Tanısı ve Önleme.....	29
4.3.6.Koryoamnionitte Tedavi ve Yönetim.....	30
5.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
5.1 Çalışmanın Evreni ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:.....	34
5.2.Laboratuar Yöntemleri.....	35
5.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
6.BULGULAR.....	37
7.TARTIŞMA.....	43
8.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
9.KAYNAKLAR.....	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Spontan Preterm EMR Risk Faktörleri.....	14
Tablo 2: Doğumda Grup B Streptokok Profilaksisi için CDC Önerileri.....	22
Tablo 3: İntraamniotik Enfeksiyonun İntrapartum Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik Rejimleri.....	31
Tablo 4: Çalışma Gruplarının Klinik Özellikleri.....	37
Tablo 5: Çalışma Gruplarında Ortalama ProCT düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 6: Çalışma Gruplarında Ortalama CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 7: Çalışma Gruplarında Ortalama BK değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 8: Preterm Erken Membran Ruptürü olan gebelerin plazma ProCT düzeyleri ile enfeksiyon göstergelerinin varlığı, Neonatal Enfeksiyon ve Histolojik Koryoamnionit ilişkisi.....	39
Tablo 9: Grup 1’de Histolojik Koryoamnionit ve Neonatal Enfeksiyon saptanan hastalarla saptanmayan hastaların ortalama BK ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 10: ROC eğrisinde ProCT için 0,0536 ng/mL kesme değeri, BK için 15000G/L, CRP için 10mg/L sınır değerleri olarak alındığında, neonatal enfeksiyon ve histolojik koryoamnioniti belirlemede duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif öngörü değerleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Prokalsitonin Moleküler Yapısı.....	6
Şekil 2: Prokalsitonin Molekülünün Değerlendirilmesi.....	7
Şekil 3: Prokalsitonin Üretimi ve Salınımı.....	8
Şekil 4: Uzamış Preterm EMR Yönetimi İçin Önerilen Akış Şeması.....	19
Şekil 5: İntraamniotik Enfeksiyon Patogenezi.....	27
Şekil 6: Histolojik Koryoamnionit Öngörüsünde ProCT, CRP ve BK değerleri için ROC eğrisi.....	41

KISALTMALAR

ProCT: Prokalsitonin

EMR: Erken Membran Rüptürü

pEMR: Preterm Erken Membran Rüptürü

CRP: C- Reaktif Protein

BK: Beyaz Küre

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

CCP-1: Kalsitonin Karboksil-Terminal Peptid-1

SIRS: Sistemik Enflamatuvar Cevap Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

IVH: İntraventriküler Hemoraji

NEC: Nekrotizan Enterokolit

PVL: Kistik Periventriküler Lökomalazi

CP: Serebral Palsi

AFP: Alfafetoprotein

fFN: Fetal Fibronektin

IGFBP-1: İnsülin-like Growth Factor Binding Protein-1

β -hCG: Human Koryonik Gonodotropin- β Subunit

PAMG-1: Plasental Alfa-Mikroglobulin-1

FDA: Food and Drug Administration

FLM Testi: Fetal akciğer maturite testi

LDH: Laktat dehidrogenaz

GBS: Grup B beta-Hemolitik Streptokok

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

ACOG: The American Collage of Obstetricians and Gynecologists

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

ROC: Receiver-operator characteristic curve

PPD: Pozitif  ng r  Değeri

NPD: Negatif  ng r  Değeri

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent Gülekli hocama, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Oktay Erten, Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Doç. Dr. Uğur Saygılı, Doç. Dr. Serkan Güçlü, Doç. Dr. Erbil Doğan, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Bahadır Saatli, Öğr. Gör. Uzm. Dr. Emre Okyay'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yapılmasında desteğini esirgemeyen Sayın Hocam Doç. Dr. Sabahattin Altunyurt'a çok teşekkür ederim.

Dr. Tülay Oludağ

Bölüm 1

TÜRKÇE ÖZET

GEBELİKTE PROKALSİTONİNİN SUBKLİNİK İNTRAAMNİOTİK ENFEKSİYON TANISINDA VE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN TAKİBİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

E-mail: Tülay Oludağ; e-mail: tulayoludag@yahoo.com, tulay.oludag@deu.edu.tr

Amaç: Preterm erken membran rüptürü ve erken membran rüptürü olgularında maternal plazma prokalsitonin (ProCT) düzeylerini sağlıklı gebelerdeki düzeylerle karşılaştırmak ve prokalsitoninin subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısındaki yerini belirlemek.

Yöntem: 24-34. gebelik haftalarında preterm erken membran rüptürü tanısı alan 32 hasta (Grup 1), 36-41. gebelik haftalarında erken membran rüptürü ile başvuran 35 hasta (Grup 2), 24-34. gebelik haftalarında 24 sağlıklı gebe (Grup 3) ve 36-41. gebelik haftalarında 30 sağlıklı gebe (Grup 4) olmak üzere toplam 121 hasta çalışmaya alındı. Grupların ortalama plazma ProCT değerleri karşılaştırıldı. Grup 1’de C- Reaktif Protein (CRP), Beyaz Küre (BK) değerleri ile, histolojik koryoamnionit ve neonatal enfeksiyon varlığı/yokluğu referans alınarak ProCT düzeylerinin, subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısındaki yeri değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1’deki hastaların ortalama ProCT değeri (0.0863ng/mL), Grup 2 ve Grup 3’deki hastaların ortalama ProCT değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 1’de histolojik koryoamnionit (n=13, % 40.7) saptanan hastaların ortalama ProCT değeri, Grup 1’deki diğer hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ProCT cut-off değeri 0.0536 ng/mL olarak alındığında, histolojik koryoamnioniti öngörüdeki duyarlılık % 92.3, seçicilik % 68.4, pozitif öngörü değeri % 66.7, negatif öngörü değeri % 92.9 olarak hesaplandı.

Sonuç: ProCT düzeyleri preterm erken membran rüptürü olan olgularda (Grup 1), Grup 2 ve Grup 3’den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Preterm erken membran rüptürü olan olgularda histolojik koryoamnionit öngörüsünde ProCT’nin seçiciliği ve pozitif öngörü değeri CRP’den yüksek bulunmuştur. İzlem yaklaşımı yapılacak preterm erken membran rüptürü olgularının seçiminde ProCT düzeyleri yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: prokalsitonin, preterm erken membran rüptürü, subklinik intraamniotik enfeksiyon

Bölüm 2
SUMMARY

**THE ROLE AND IMPORTANCE OF PROCALCITONIN IN THE DIAGNOSIS
OF SUBCLINICAL INTRAAMNIOTIC INFECTION AND THE FOLLOW-UP OF
PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES**

Dokuz Eylül University Obstetrics and Gynecology Department

E-mail: Tülay Oludağ; e-mail: tulayoludag@yahoo.com, tulay.oludag@deu.edu.tr

Objectives: To compare maternal plasma procalcitonin (ProCT) levels of women with preterm premature rupture of membranes and premature rupture of membranes to those of healthy pregnant women and determine the role of procalcitonin in the diagnosis of subclinical intraamniotic infection.

Methods: A total of 121 patients; including 32 patients diagnosed with preterm premature rupture of membranes between 24th and 34th weeks of pregnancy (Group 1); between 36th and 41st weeks of pregnancy, 35 patients who had been admitted to hospital with premature rupture of membranes (Group 2); between 24th and 34th weeks of pregnancy, 24 healthy pregnant women (Group 3); and 30 healthy pregnant women between 36th and 41st weeks of pregnancy (Group 4); were included in the study. The mean plasma ProCT levels of the groups were compared. Using C-Reactive Protein (CRP) and white blood cell levels and the presence/absence of histological chorioamnionitis and neonatal infection as reference, the role of ProCT levels in the diagnosis of subclinical intraamniotic infection was evaluated.

Results: The mean ProCT value of the patients in Group 1 (0,0863ng/mL) was significantly higher than that of Group 2 and Group 3. In Group 1, the mean ProCT value of the patients diagnosed with histological chorioamnionitis (n=13, % 40.7) was found to be significantly higher than that of the remaining patients in the group. When the cut-off value was set at 0,0536 ng/mL, ProCT's sensitivity in predicting histological chorioamnionitis was 92.3% while its specificity, positive predictive value and negative predictive value were 68.4%, 66.7% and 92.9%, respectively.

Conclusion: ProCT levels were significantly higher in patients with preterm premature rupture of membranes (Group 1) than those of Group 2 and Group 3. It was determined that, in patients with preterm rupture of membranes, the specificity and positive predictive

value of ProCT in predicting histological chorioamnionitis were higher, compared to CRP. ProCT levels can be beneficial in determining patients with preterm premature rupture of membranes who require expectant management.

Key Words : Procalcitonin, Preterm Premature Rupture of Membranes, Subclinical Intraamniotic Infection

Bölüm 3

GİRİŞ VE AMAC

Erken membran rüptürü (EMR), koryoamniotik membranların doğum eylemi başlamadan önce rüptürü olarak tanımlanır. EMR'nin yaklaşık tüm gebeliklerde oranı %3-18.5 civarındadır.¹ Preterm EMR, 37. gestasyonel hafta öncesi membranların rüptürü olarak tanımlanır ve EMR vakalarının %25 ini oluşturur.¹ Oldukça sık görülen obstetrik bir problem olmasına karşın etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak birçok araştırmacı, multifaktöriyel olduğuna inanmaktadır. En önemli patojenik faktörlerden birinin de enflamasyon olduğu ileri sürülmektedir.^{2,3} Preterm EMR'de koryoamniotik membranlarda enflamatuar sürecin başlamasıyla proinflamatuar sitokinlerde artış meydana gelir.^{2,4}

Fetal membranların preterm dönemde erken rüptürü (pEMR) tedavisi tartışmalı bir konudur ve perinatal tıpta görüş ayrılıklarına neden olmaktadır. Term hastalarda membranlar rüptüre olduktan hemen sonra doğum indüksiyonuna başlanabilir veya spontan doğum eyleminin başlaması için 24-72 saat gözlenebilir.^{5,6} 34. gestasyonel hafta öncesi membranların rüptüre olması durumunda ise tedavide çok farklı görüşler bulunmaktadır. Güncel yaklaşım, 34. gestasyonel haftadan küçük preterm EMR olgularında prematüriteye bağlı komplikasyonlar nedeniyle hospitalizasyon ve enfeksiyon takibi ile akciğer maturasyonu olana dek izlemdir. Fetal akciğer maturasyonu değerlendirmesi ile birlikte intraamniotik enfeksiyon riski göz önüne alınarak tedavi biçimlendirilir.⁷

Primer intraamniotik subklinik enfeksiyon, preterm EMR etyolojisindeki ana nedenlerden biridir ve uygun tedavi modalitesinin seçilebilmesi için erken tanısı çok önemlidir.⁸ Subklinik koryoamniyonitin fetal enflamatuar cevaba neden olarak, neonatal beyin hasarına ve nörolojik defisite yol açıp, serebral palsi etyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir.⁹ Ancak subklinik enfeksiyonu tespit etmeye yönelik yöntemler sınırlı ve yetersizdir. Bazı enflamatuar mediatörlerin, amniotik sıvıda ve servikovaginal sekresyonların yanı sıra maternal kanda ölçümü ile fetal iyilik halinin değerlendirilmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. İnvazif bir yöntem olan amniosentez ile intraamniotik enfeksiyon tanısı birçok klinikte rutin olarak uygulanmamaktadır. Ancak subklinik enfeksiyonları tespit edebilecek, günlük takibe uygun pratik bir yöntem halen

bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan C-reaktif protein (CRP), Beyaz Küre (BK) gibi enfeksiyon belirteçlerinin yeri ise tartışmalıdır.

Prokalsitonin, 116 aminoasitli bir prohormondur. İlk kez 1991'de tanımlanan ProCT, yaygın bakteriyel enfeksiyonlarda spesifik bir belirteç olarak kabul edilmektedir.^{10,11} ProCT düzeyleri ile, hastalığın ciddiyeti ve prognoz hakkında da fikir sahibi olunabilmektedir. Yarı ömrü nedeniyle hastalığın monitörizasyonu ve günlük takibi açısından oldukça kullanışlıdır.^{10,11} Klinik kullanımının giderek artmasına rağmen, ProCT ile ilgili term ve preterm gebeliklerde yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır.¹²⁻¹⁴

Bu çalışmanın amacı;

1-) Preterm erken membran rüptürü ve termde erken membran rüptürü olan olgularla, sağlıklı gebelerdeki ProCT düzeylerini değerlendirmek ve karşılaştırmak,

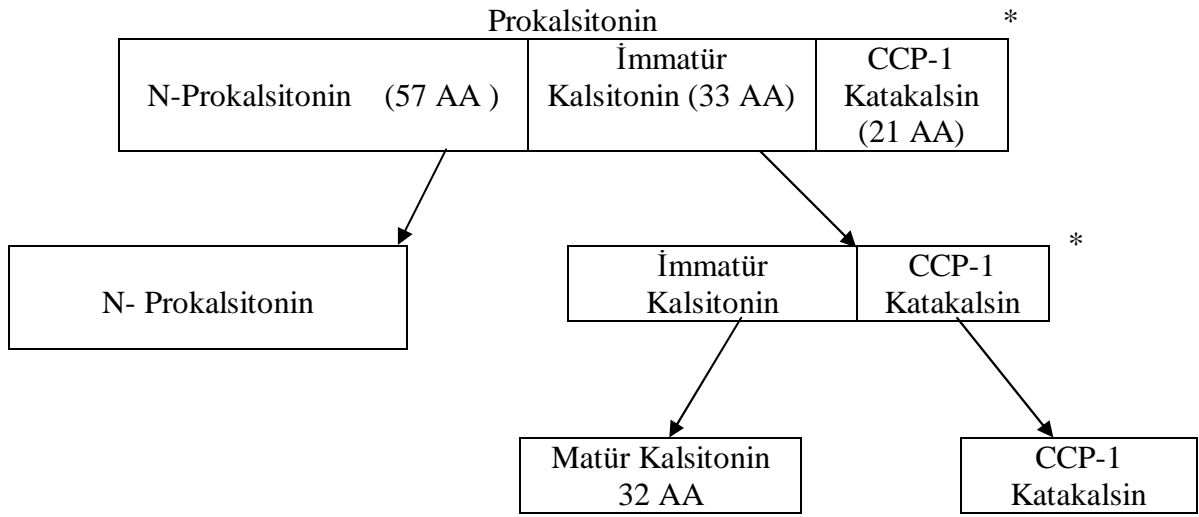
2-) Subklinik intraamniotik enfeksiyon şüphesi taşıyan, preterm EMR olgularında, tanıda maternal plazma ProCT düzeylerinin yerini belirlemek,

3-) Preterm EMR olgularında, maternal ProCT düzeylerinin histolojik koryoamnionit ve neonatal enfeksiyon öngörüsündeki yerini belirlemek ve diğer enfeksiyon belirteçleri ile karşılaştırmak,

4-) Sağlıklı gebelerde, term ve preterm EMR'de ProCT değerlerini; CRP ve BK'nin referans değerleri ile karşılaştırmak,

5-) Sağlıklı gebelerde ikinci ve üçüncü trimester normal kan ProCT düzeylerini belirlemektir.

Otuziki aminoasitli matür kalsitonin, immatür kalsitoninin karboksil terminalinden glisinin kısaltılması ve peptidil-glisin-amidating-monooksijenaz enzimi tarafından amidasyonu ile oluşur. Sağlıklı insanlarda periferel dolaşımda düşük konsantrasyonlarda ProCT, matür kalsitonin, CCP-1, kalsitonin-CCP-1 ve diğer ilişkili peptidler bulunur. Ancak insanlarda sadece matür kalsitoninin biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. ProCT için kullanılan mevcut ölçüm yöntemleri, immatür kalsitonin, katakalsin ve diğer kalsitonin prekürsörlerine karşı 2 antikor kullanır.¹⁵ (Şekil 2)



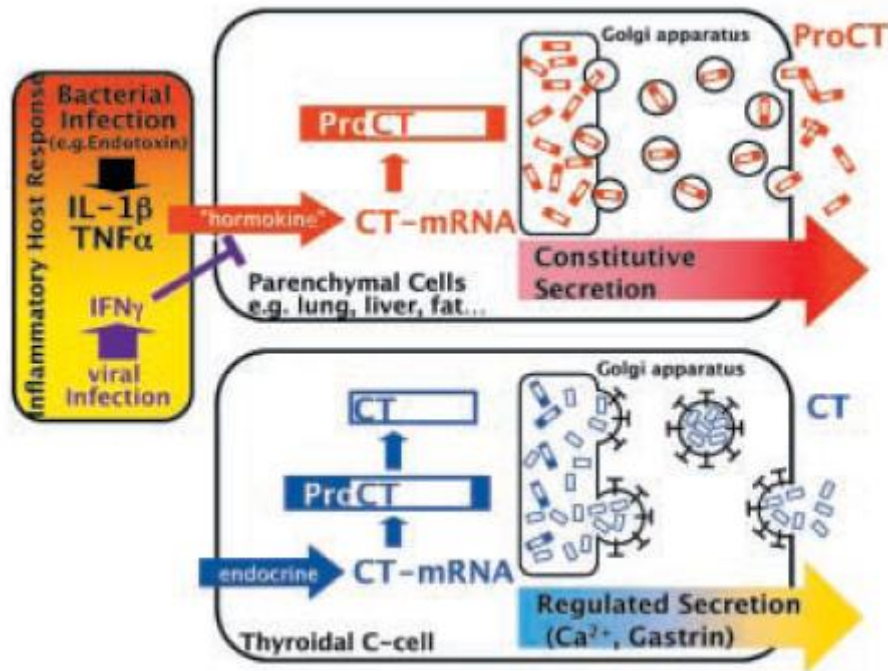
Şekil 2: Prokalsitonin molekülünün değerlendirilmesi.

Ticari olarak bulunan ölçüm yöntemleri (*) ile işaretli kalsitonin ve CCP-1 peptidine karşı oluşan antikor ölçümüne dayanır.

4.1.2. Prokalsitonin Üretimi

ProCT ve matür kalsitonin üretimi için Calc-1 gen transkripsiyonu, normal olarak tiroid C-hücrelerinde gerçekleşir. Ancak hamster kullanılarak oluşturulan sepsis modellerinde, kalsitonin-mRNA ekspresyonunun karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin gibi ekstra-tiroidal dokularda, sağlıklı kontrollerin tiroid C-hücrelerindeki ekspresyona kıyasla, daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁶ İnsanlarda yapılan çalışmalarda, insanlarda da sepsiste, yağ dokularını da içeren ekstratiroidal hücrelerde, mRNA ekspresyon cevabı ve Calc-1 gen transkripsiyon induksiyonu gösterilmiştir.¹⁷ Sağlıklı insanlarda baskılanmasına

karşın, septik koşullarda ekstrasitroidal dokular inhibisyonundan kurtulmakta ve Calc-1 gen transkripsiyonu ile kalsitonin prekürsörlerinin sekresyonu mümkün olmaktadır. Calc-1 gen transkripsiyon ve ProCT sekresyon stimülatörleri sadece bakteriyel enfeksiyonlara özgü değil, enflamatuar cevabın da önemli bir parçasıdır. Çünkü IL-1, insan adipositlerindeki kalsitonin mRNA'sının ve ProCT sekresyonunun güçlü bir stimülatörüdür.¹⁷ Bakteriyel sepsis olmaksızın, ciddi SIRS (Sistemik Enflamatuar Cevap Sendromu) olgularında yüksek konsantrasyonlarda ProCT saptanmaktadır.¹⁸ Ancak sepsis ve sistemik enflamasyonda ilginç olarak kalsitonin oranlarında artış olmaması, alternatif bir enzimatik yolun varlığını düşündürmektedir.^{19,20} (Şekil 3)



Şekil 3: Prokalsitonin üretimi ve salınımı (Linscheid ve ark.,2003)

Gönüllü insanlara E.Coli toksini enjekte edilmiş ve 1-3 saat içinde ateş, titreme, myalji gibi semptomlar görülmüştür. Dört saat sonra ProCT konsantrasyonları artmaya başlamış, 6 saat sonra pik yapmış, 8 ila 24 saat boyunca plato çizmiştir.²⁰

Diğer enflamasyon belirteçleri ile kıyaslandığında ProCT, daha geç pik yapmaktadır (TNF-alfa; 90 dakika ve IL-6; 3 saat). Ancak bu sitokinler 6-8 saat içinde normal düzeylere dönmektedir. Dolayısıyla, sınırlı ölçüm zamanı nedeni ile kullanım alanları daralmaktadır. CRP, 12-24 saatte yükselir ve 20 ila 72 saat boyunca plato çizer ve 3-7 gün

yüksek kalır. ProCT konsantrasyonları ise 2-3 gün sonra normale döner. Bu nedenle ProCT'nin hastalığı monitörize etmede doğal bir avantajı bulunmaktadır.¹⁵

1991'de ProCT tanımlandığında sadece ciddi bakteriyel sepsiste yükseldiği düşünülmüştür. Günümüzde ProCT'nin otoimmün hastalıklar, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, yanıklar, kardiojenik şok¹⁸, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda¹⁵ yükseldiği gösterilmiştir. Ancak ayırıcı tanıda, ProCT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önem kazanmaktadır. En yüksek konsantrasyonlar (≥ 10 ng/mL) bakteriyel enfeksiyonlarda²¹ ve travma sonrası multiorgan yetmezliği durumlarında görülmektedir.²² 0.5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler sepsisi işaret eder. 0.5 ng/mL nin altındaki değerlerde sepsis olası değildir ancak lokalize enfeksiyonlar görülebilir. Örneğin; antibiyoterapi gereksinimi olan alt solunum yolu enfeksiyonlarında 0.25 ng/mL ile 0.5 ng/mL arası ProCT değerleri saptanmıştır.²³

ProCT nin biyolojik rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Sepsiste yıkıcı rolü olduğu bilinmektedir. ProCT, septik peritonit oluşturulan hamsterlara enjekte edildiğinde, ölüm oranı iki katına çıkmış, ProCT reaktif antiserum verildiğinde ise yaşam süreleri uzamıştır.²⁴ ProCT'nin sepsis hasarındaki rolü, sepsis tanısındaki rolünü de desteklemektedir.

4.1.3.Prokalsitonin Ölçümü ve Klinik Kullanımı:

Gereksinim olmasına karşın, günümüzde sadece 116 aminoasitli prokalsitonini ölçen bir yöntem yoktur. Her ölçüm yöntemi, farklı miktarlarda kalsitonin prekürsörlerini de ölçüme dahil etmektedir.²⁵ Bu nedenle günlük minimal prokalsitonin artışlarını analiz edebilecek sensitif ölçüm yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.^{26,27}

1995 yılında araştırmacılar, prokalsitoninin aminoterminal bölümü yanında intakt prokalsitonin prohormonunu da ölçen bir yöntem geliştirdiler.²⁸ Araştırma amaçlı kullanılan bu yöntem normal düzeyleri (0.033 ± 0.003 ng/ml) ölçmektedir.²⁹ Birçok çalışmada bu yöntemin sistemik enflamasyonu ve sepsisi değerlendirmedeki yararı araştırılmıştır.^{19,29,30}

Yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan immunoluminometrik yöntem, (LUMItest, BRAHMS, Henningsdorf, Germany) prokalsitonin prohormon, conjoined kalsitonin segment ve CCP-1'i ölçer. Bu yöntemin sensitivite sınır değeri 0.08 ng/mL (en düşük standart değer) gibi görünmesine karşın, fonksiyonel sensitivite düzeyi 0.5 ng/mL dir.²⁵ Ancak bazı araştırmacılar 0.5 ng/mL düzeyini fonksiyonel sensitivite sınırı olarak

kabul etmemektedir.³¹⁻³⁶ Ayrıca 0.5 ng/mL değeri normal değerlerin ortalamasının on katının üzerinde olduğundan ılımlı prokalsitonin artışları gözden kaçmaktadır.^{25,37}

Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğunda kullanılan test, sensitivitesi düşük olan LUMİtesttir. Düşük sensitiviteye sahip LUMİtest ölçümleri sepsis ve bakteriyemi olan birçok hastada kesin olmayan, fonksiyonel sensitivite sınırının altında prokalsitonin değerlerinin çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastaların bazılarında daha sensitif yöntemlerle ölçülebilecek gerçek prokalsitonin artışları söz konusu olabilir. Örneğin; intravasküler kateteri olan hastalarda günlük prokalsitonin monitorizasyonu bakteriyemiyi daha önce tesbit edebilir ve viral enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyonlardan ayırarak gereksiz antibiyotik kullanımını ortadan kaldırabilir.²⁵

Yakın geçmişte daha sensitif olan 2. jenerasyon bir yöntem (Kryptor assay, BRAHMS) geliştirilmiş ve birçok çalışmada kullanılmıştır.^{25,29} Doğrulayıcı çalışmalara gereksinim olmasına rağmen, Kryptor ile seri ölçümlerde ılımlı ProCT artışları saptanabilmektedir. Klinikte küçük konsantrasyon değişimlerini gösterebilir ve birçok örnek düşük maliyetle günlük olarak ölçülebilir. Kryptor ile ProCT ölçümü, alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik gereksinimini belirlemede kullanılmış ayrıca üst solunum yolları ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da etkinliği değerlendirilmiştir.^{23,38,39}

Bu çalışmaların güvenilirliği kanıtlandığı takdirde gereksiz tedaviler azaltılarak, rezistan bakterilerin artışı engellenebilir. Üstelik bakteriyel bir enfeksiyonun kesin varlığında, bu yöntemle antibiyoterapi etkinliği değerlendirilebilir.³⁹

LUMİtest, Kryptora oranla 8 kat daha düşük sensitiviteye sahiptir. Tüberküloza bağlı pnömonilerde, pnömokistlerde, lejyonella ve SARS gibi durumlarda LUMİtest ile prokalsitonin ölçümlerinin duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle ayırıcı tanı için daha sensitif yöntemlerle ölçümler gerekmektedir.⁴⁰⁻⁴³ Kryptor ile ölçüm, febril yenidoğanlarda ve çocuklarda retroviral enfeksiyon ile inflamatuvar barsak hastalığına bağlı ishalin, bakteriyel enterokolitten ayırımında yardımcı olabilir.⁴¹⁻⁴³ Ciddi apandisitte de prokalsitonin yüksekliği bildirilmiştir. ProCT'nin sensitif ölçümü apandisitinin erken dönem tanısına yardımcı olabilir.⁴⁴ ProCT, cerrahi yapılan hastalarda, postoperatif erken dönem sebebi bilinmeyen ateşi değerlendirmek için kullanılabilir.⁴⁵

Hafif enflamasyonla karakterize durumlarda ılımlı düzeyde prokalsitonin artışları olmaktadır. Örneğin ateroskleroza bağlı akut koroner sendrom hafif derecede enflamasyonla karakterizedir. Yenidoğanda, intestinal bakteriyel floraya bağlı olarak⁴⁶

ılımlı düzeyde ProCT artışı olmaktadır. Kryptor gibi sensitif yöntemlerle normal düzeyler kesin olarak belirlenerek, yenidoğanda sistemik enfeksiyonun erken dönemde tanınması sağlanabilir.⁴⁷

Özet olarak, ciddi sistemik enflamasyonda, enfeksiyonda ve sepsiste serum ProCT ölçümünün önemli faydaları vardır. Ancak sonuçlar dikkatli bir şekilde yorumlanmalı ve klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır. Artmış serum ProCT düzeyi ciddi sistemik enfeksiyon ve sepsise işaret etse de, benzer düzeyler birçok enfeksiyöz olmayan enflamatuvar durumda da olabilir. Genel olarak travma, yanık, enfeksiyon veya sepsis gibi durumlarda, ProCT düzeyleri ile hastalığın ciddiyeti ve prognoz arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca birçok çalışmada klinik gidiş ile ProCT artışları, ve yüksek düzeylerin persiste etmesi ile progresif bozulma arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Benzer olarak serum ProCT düzeyleri ile yapılan hastalık ciddiyet skorlaması arasında da korelasyon bildirilmiştir. Bildirilen ProCT korelasyonları ve klinik sonuç tartışmalarının bir kısmı belirgin olmayan, yani fonksiyonel sensitivite sınırının altındaki ProCT düzeyleri baz alınarak yapılmıştır.²⁵

Pediyatrik hastalarda semptomlar, ciddi enfeksiyon ve sepsiste tanı için yetersiz kalabilmekte ve mortalite daha fazla olmaktadır. Bu nedenle bu grupta ProCT düzeylerinin tanıdaki etkinliğine ayrıca önem verilmektedir. Neonatal dönemde ise normal peripartum dönemdeki enflamatuvar değişikliklere bağlı olabilecek normal prokalsitonin artışları olmaktadır.⁴⁸ Yenidoğanlarda doğumdan 6 saat sonra prokalsitonin değerleri artmaya başlar ve 24-36. saate kadar yükselmeye devam eder, doğumdan 3 gün sonra ise normale döner.²⁵

Nazokomiyal kaynaklı sepsis şüphesi taşıyan yenidoğanlarda yapılan büyük bir çalışmada prokalsitonin cut-off değeri 0.59 ng/mL kabul edildiğinde, duyarlılık % 81.4, seçicilik ise % 80.6 bulunmuştur.⁴⁹ Araştırmacılar ProCT'yi ılımlı güvenilir olarak tanımlamışlar ve tanıdan çok takipte kullanımının daha uygun olacağını vurgulamışlardır.

CRP popüler bir enflamasyon belirteçidir. Sepsis ve enfeksiyonların tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. ProCT ve CRP'yi kıyaslayan çalışmaların birçoğu, takipte ProCT monitörizasyonunu daha faydalı bulmuştur.⁵⁰ Septik yenidoğanlarda ve çocuklarda ProCT'nin, CRP'den daha hızlı arttığı, daha yüksek duyarlılık ve negatif öngörü değerine sahip olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Benzer olarak diğer çalışmalarda da ProCT'nin, sepsis ve enfeksiyonlarda erken bir belirteç olduğu vurgulanmıştır.^{52,53} Çocuklarda viral ve bakteriyel enfeksiyon ayırımında da ProCT, CRP'den daha anlamlı

bulunmuştur.⁵⁴ Operasyon sonrası persiste eden yüksek prokalsitonin değerleri, komplike enfeksiyonu göstermede CPR'den daha üstündür.⁵⁵ Ayrıca ProCT'nin, septik hastanın prognozu ile korelasyonu da daha üstündür.⁵⁶ İki meta-analiz sepsis ve enfeksiyonda ProCT'yi CRP'den üstün bulmuştur.^{31,51} Diğer yandan CRP ve prokalsitonini kıyaslayan diğer bir çalışma, bakteriemi ile ProCT yüksekliği arasında korelasyon saptamakla birlikte enfeksiyon tanısında CRP'yi üstün bulmuştur.⁵⁷ Bazı çalışmalar ise CRP ve ProCT kombinasyonunun daha yararlı olabileceğini savunmuştur.⁵⁸⁻⁶⁰

4.2 TERMDE ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ ve PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

4.2.1. Tanım ve İnsidans:

Membranların erken rüptürü termde, (37-42. gestasyonel hafta) doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların rüptürü olarak tanımlanmaktadır.⁶² Term gebeliklerin yaklaşık %8-%10'unda, uterin kontraksiyonlar başlamadan önce membranların rüptürü gerçekleşmektedir.⁶²

Preterm dönemde erken membran rüptürü ise fetal membranların 37. gestasyonel hafta öncesi rüptürü olarak tanımlanır. Tekil gebeliklerin %2-%4'ünde, çoğul gebeliklerin %7-%20'sinde görülmektedir ve perinatal ölümlerin %18-20'sinden sorumludur.^{61,63}

Yirmidört saati geçen ve artmış asendan enfeksiyon riski ile ilişkili membran rüptürleri ise uzamış erken membran rüptürü olarak adlandırılır.⁶¹

4.2.2. Etyoloji ve Risk faktörleri:

Term gebeliklerde yapılan histolojik çalışmalarda, membranların rüptüre olduğu alanda, kalınlaşmış bağ dokusu ile birlikte incelmış sitotrofoblast ve desidua, amnion ve koryon arasındaki bozulmuş bağlantılarla karakterize, farklı morfolojideki bölgenin varlığı gösterildi.⁶²

Termde bu fizyolojik değişiklikler servikal açılmaya eşlik eder ve servikal ostium bölgesinde fokal zayıflamaya yol açarak membranların rüptürüne sebep olur. Hücresel düzeyde ise, fosfolipazlar, eikozonoidler (özellikle prostoglandin E2), sitokinler, elastazlar, matrix proteinazlar, veya patolojik ve fizyolojik stimuluslardan sorumlu diğer proteazlar salınarak bu değişikliklere neden olur.⁶⁴

Temel hücrel değişiklikler benzer olmakla birlikte, preterm EMR ve EMR'de etyolojiler farklıdır. İna-amniotik enfeksiyon ve desidual hemoroji (plasenta dekolmanı), koryodesidual dokulara ve amnion sıvısı içersine proteaz salınımına yol açarak preterm erken membran rüptürüne yol açar. Preterm EMR olgularında % 4-12 oranında plasenta dekolmanı gerçekleşir, 28. gestasyonel haftadan küçük olgularda bu oran daha fazladır.⁶¹ Ancak bu durumun EMR'nin sebebi mi yoksa akut uterin dekompresyonun sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Amniosentez, koryon villus biyopsisi, fetoskopi ve servikal serklaj gibi invazif uterin prosedürler membran hasarına yol açarak, nadiren de olsa EMR nedeni olabilirler. Önceki gebeliklerinde preterm EMR öyküsü olan gebelerde, EMR'nin tekrarlama riski %16-32'dir. Komplike olmamış term doğum öyküsü olan gebelerde bu oran %4'tür.⁶⁵ İkinci trimesterde uterin kontraksiyonların olması veya servikal kısıalma söz konusu olduğunda bu oran artabilir. Ancak preterm EMR olgularının birçoğunda bu risk faktörlerinin hiçbiri bulunmaz.⁶¹

Spontan preterm EMR'de tanımlanan başlıca risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.⁶¹

Spontan preterm EMR Risk Faktörleri

Maternal Faktörler:

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

Uteroplental Faktörler:

- 1-Uterin anomaliler
- 2-Plasenta dekolmanı (% 10-15' inden sorumlu)
- 3-Servikal yetmezlik
- 4-Servikal konizasyon öyküsü
- 5-İkinci trimesterde servikal kısalma (<2.5cm)
- 6-Uterusun aşırı distansiyonu (polihidramnios, çoğul gebelik)
- 7-İntraamniotik enfeksiyon (koryoamnionit)
- 8-Multipl bimanuel vaginal muayene (steril spekulum ve TVUSG dışında)

Fetal Faktörler

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

Tablo 1: Spontan Preterm EMR Risk Faktörleri

Epidemiyolojik faktörler, seksüel birleşme, spekulum muayenesi, maternal egzersiz ve parite gibi faktörler preterm EMR riski ile ilişkili bulunmamıştır.⁶¹

Membranların rüptürü ile aktif doğum eylemi başlangıcı arasında geçen süre, latent dönem olarak adlandırılır. Latent döneme etki eden faktörler aşağıda belirtilmiştir.

1-Gestasyonel yaş: 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.⁶¹ Termden uzaklaşıldıkça interval uzayarak preterm EMR olgularının %50'sinde 24-48 saat, %70-90'ında ise 7 gün içerisinde aktif doğum eylemi başlar.⁶¹ Ayrıca 24-28. gebelik haftasındaki olgularda latent dönem, terme yakın preterm EMR olgularından çok daha uzun olabilmektedir.

2-Oligohidramniosun derecesi: Ciddi oligohidramnios olgularında latent dönem kısalmır. Ciddi oligohidramnios, membrandaki açıklığın fazla oluşundan veya fetal durumun bozulmasıyla birlikte azalan idrar çıkışından kaynaklanabilir.⁶⁶

3-Sonografik myometrial kalınlık: Aktif doğum eyleminde olmayan preterm EMR olgularının myometrial kalınlığı ile latent dönem arasında ilişki bulunmuştur. Transabdominal ultrasonografi ile myometrial kalınlığın 12 mm'den küçük ölçüldüğü olgularda, latent dönemin daha kısa olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

4- Fetus sayısı: Preterm EMR olan ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere oranla latent dönem daha kısa saptanmıştır.⁶⁸

5-Gebelik komplikasyonları: İntraamniotik enfeksiyon, plasenta dekolmanı, aktif doğum eyleminin başlaması yada fetal distres gibi durumlar erken doğuma ve latent dönemin kısalmasına neden olur.⁶¹

4.2.3.EMR ile İlişkili Komplikasyonlar:

Fetal membranlar, asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür. Membranlar rüptüre olduğunda, anne ve fetusta enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından risk artar. Neonatal enfeksiyonlar primer olarak gestasyonel yaş ile ilişkilidir. Preterm EMR'de perinatal mortalite riski 4 kat, neonatal morbidite riski ise 3 kat artar. Respiratuar distres sendromu (RDS), preterm EMR olgularının %10-40'ında görülür ve neonatal ölümlerin %40-70'inden sorumludur. Polimikrobiale intraamniotik enfeksiyon ve intraventriküler hemoraji (IVH) olguların % 15-30'unda görülür ve neonatal ölümlerin %3-20'sinden sorumludur.⁶¹ Önceki görüşlerin aksine literatürdeki yeni kanıtlar, preterm EMR olgularında pulmoner maturasyonda artış olmadığı yönündedir.⁶⁹ Diğer neonatal komplikasyonlardan fetal pulmoner hipoplazi, 22. haftaya kadar olan preterm EMR olgularının % 26'sında, iskelet deformiteleri ise olguların % 12'sinde görülür. Olguların seyri ve süresine bağlı olarak özellikle verteks dışı prezentasyonlarda kord prolapsusu ve

malprezentasyona bağlı olarak sezaryen oranları artar.⁶¹ Ciddi oligohidramnios durumunda kord kompresyonu olasılığı ve travayda fetal distres nedeni ile sezaryen oranları artar. Bu nedenle salin ile amnioinfüzyon sezaryen riskini azaltmakla birlikte perinatal sonuçlara olan etki net olarak bilinmemektedir.⁷⁰ Preterm EMR ve intrauterin enflamasyon ve enfeksiyona maruziyet, nörogelişimsel hasar riskini artırır.^{61,71,72} Preterm EMR sonrası enfeksiyon, kord kompresyonu veya kord prolapsusu ile ilişkili intrauterin ölüm riski % 1-2 dir.⁶¹

İntraamniotik enfeksiyon klinik olarak preterm EMR olgularında % 13-60, termdeki olgularda ise % 1 oranında görülür. Postpartum endometrit ise preterm EMR olgularının % 2-13'ünde gelişir.⁶¹ Koryoamnionit ise uzamış preterm EMR, multipl vaginal muayene, erken gestasyonel hafta ve ciddi oligohidramnios durumlarında daha sık görülür.⁶¹

4.2.4.Tanı ve Ayırıcı Tanı

Membranların rüptürü durumunda tipik olarak bol miktarda vaginal berrak sıvı gelişimi veya sızıntı tarzında sıvı gelişimi izlenir. Ayırıcı tanıda; idrar kaçırma (üriner inkontinans), fizyolojik ya da bakteriyel vaginosisde olabilecek yoğun vaginal akıntı ve olası doğum eylemine işaret edebilecek servikal mukus gelişimi araştırılmalıdır. Preterm EMR çoğunlukla klinik bir tanıdır. Tipik olarak vaginal su gelişimi öyküsü ile başvuran hastada steril spekulum muayenesi ile tanı konfirme edilir. Steril spekulum muayenesi ile yapılan klinik değerlendirme tanıda altın standarttır. Değerlendirme aşağıdaki yöntemlerle yapılır.

1-Vagina posterior forniksinde biriken berrak sıvı veya servikal ostiumdan sıvı sızıntısının vizualizasyonu;

2- Sarı olan nitrazin kağıdının maviye dönüşmesi ile servikovaginal akıntının alkali pH'da olduğunun gösterilmesi- Nitrazin testi

3-Kuruyan servikal akıntıda mikroskopik ferning bulgusu

Azalmış amnion sıvısının leopold muayenesi veya ultrasonografi ile konfirmasyonu tek başına tanıyı konfirme edemez, ancak uygun klinik yaklaşımı tespit etmeye yardım edebilir.⁶¹

Servikal ostiumdan sıvı gelişiminin direkt vizualizasyonu dışındaki tüm klinik işaretlerin ve tanı yöntemlerinin tanısallığı 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. Örneğin; günümüzde EMR tanısında en sık kullanılan nitrazin testi, servikovaginal akıntıdaki alkali pH'ı konfirme etmeye yönelik geliştirilmiştir. Ancak servisit, vaginit (bakteriyel vaginosis),

kan ile kontaminasyon, idrar, semen veya antiseptik ajanlarla ilişkili olarak yalancı pozitiflik oranı yüksektir.⁶¹ Bu nedenle bu testin sensitivitesi % 90-97, spesifitesi ise % 16-70 olarak bildirilmiştir.⁷³ Fern test ise kuruyan amniotik sıvının mikroskopik kristalizasyonuna dayanır. Parmak izi veya semen ve servikal mukusla kontaminasyon ya da teknik hatalara bağlı (kuru fırça kullanma) yalancı negatiflik artar.⁷⁴ 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.⁷⁵ Ancak yanlış pozitif sonuçlar; hospitalizasyon, antibiyotik tedavisi, steroid ve doğum eylemi indüksiyonu gibi gereksiz obstetrik girişimlere neden olur.⁷⁶ Preterm EMR'nin erken ve kesin tanısı, gebelik sonuçları için çok önemli olduğundan, tanıda şüphe söz konusu ise amnion-boya (tampon test) testi önerilebilir. Bu testte, amniotik kaviteye indigo karmin boyası verilerek 20-30 dakika içerisinde vaginal tamponun mavi renkte boyanıp boyanmadığına bakılır. İndigokarminin tercih edilme sebebi, metilen mavisinin fetal methemoglobinemiye neden olabilmesidir.⁷⁷ Bazı araştırmacılar bu yöntemi EMR tanısında altın standart olarak kabul etse de, bu invazif yöntem, kanama (plasenta dekolmanı), enfeksiyon, abortus ve iatrojenik 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, servikovaginal sıvıda membranların rüptürü durumunda bulunabilecek birtakım biyokimyasal belirteçlerin varlığına dayanmaktadır. Alfafetoprotein (AFP)⁷⁸, fetal fibronektin (fFN)⁷⁹, insülin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)⁸⁰, prolaktin⁸¹, human koryonik gonodotropin- β subunit (β -hCG)⁸², kreatinin⁸³, üre⁸³, laktat⁸⁴, ve plasental alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1)^{85,86} bu amaçla araştırılmış belirteçlerdir. Ancak bu testlerin sonuçları oldukça değişkendir. Proteomik teknoloji ile intraamniotik enfeksiyonlarda⁸⁷ ve preterm eylemde⁸⁸ kullanılacak yeni protein biomarkırlar tanımlanmasına karşın, bu teknoloji henüz preterm EMR'de kullanılamamıştır.

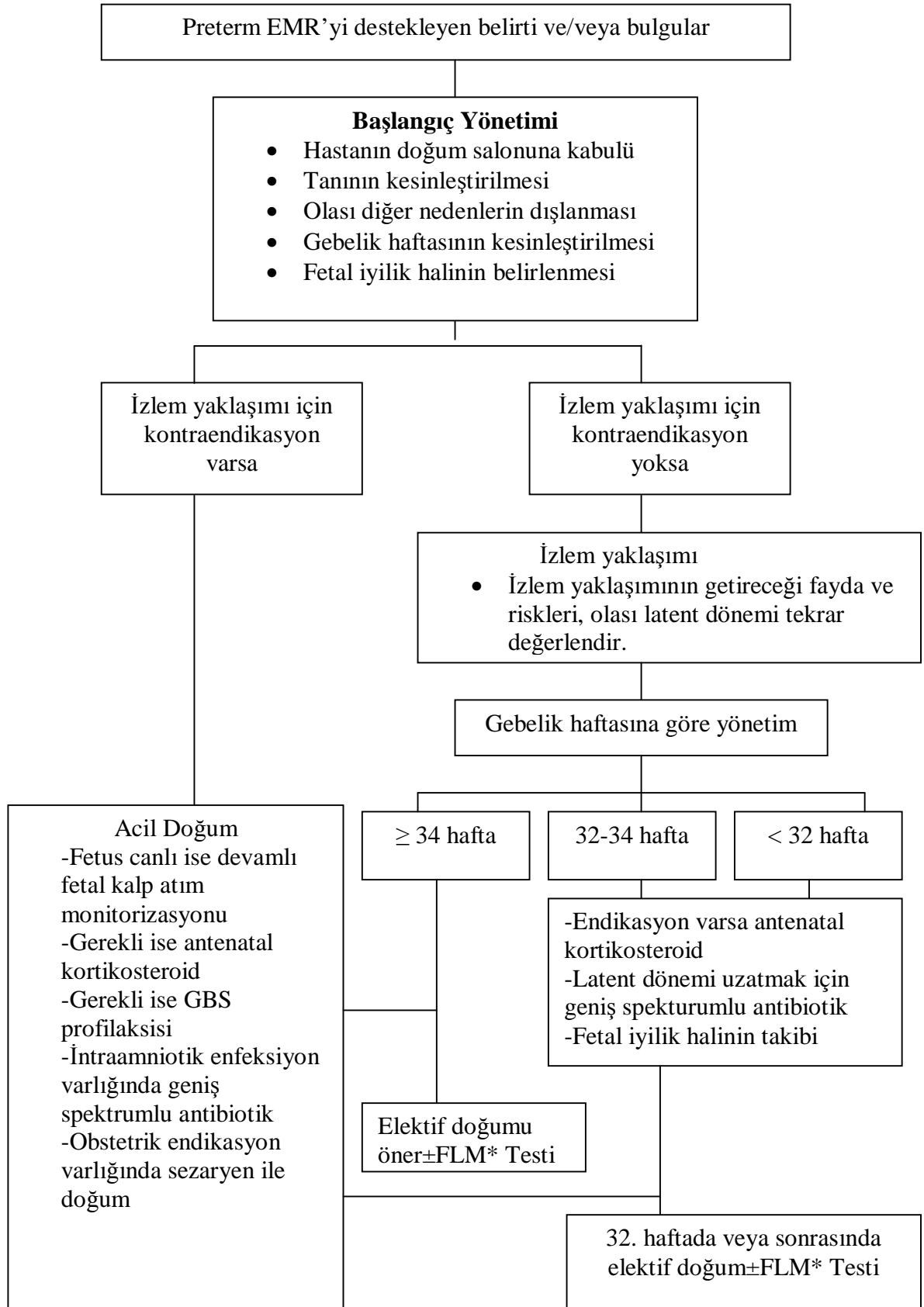
Kullanımı giderek artmakta olan diğer bir tanısalsal test "Amnisure" (Amnisure International LLC, Cambridge, MA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış, kullanımı kolay, spekulum muayenesi gerektirmediğinden minimal invazif

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. Bu testin preterm EMR tanısında duyarlılığı % 99, seçiciliği % 100'dür.⁸⁵ Tüm gestasyonel haftalarda kullanılabilir, ayrıca semen, idrar, kan ve vaginal enfeksiyonlardan etkilenmez.⁸⁵ 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.⁸⁵

Lee ve ark.'nın⁸⁶ yaptığı prospektif gözlemsel çalışmada, PAMG-1 ölçümünün erken membran rüptürünü saptamadaki duyarlılığı %99, seçiciliği %88, pozitif öngörüsü %98, negatif öngörüsü %91 olarak bulunmuştur. PAMG-1 immunoassay test, 11-42. gestasyonel haftalarda kullanılabilen ve konvansiyonel kombine klinik testlere göre (nitrazin, ferning, vaginal sıvı varlığı), EMR tanısında daha iyi sonuçlar vermektedir.⁸⁶ Zamanla bu gibi non-invazif testler, geleneksel klinik değerlendirme ve amnion-boya testinin yerini alabilir.⁸⁵

4.2.5. Preterm EMR'de Tedavi:

Fetal membranlar asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi görür. Membran rüptürü tanısı konulduğunda, asendan enfeksiyon riskinin, prematürite kaynaklı risklerden fazla olması durumunda doğum önerilmektedir. Term olgularda doğum eylemi genellikle spontan olarak 12-24 saat içinde başlar veya doğum indüksiyonu başlanır. Ancak preterm EMR olgularında durum daha farklıdır. Bu olgularda tedavi daha çok bireysel olarak planlanmalıdır. Preterm EMR için önerilen tedavi algoritması Tablo 2'de özetlenmiştir.⁶¹



Şekil 4:Uzamış preterm EMR yönetimi için önerilen akış şeması
FLM* Testi: Fetal akciğer maturite testi

EMR öyküsü ile gelen preterm olgularda başlangıçta tanının konfirmasyonuna odaklanılmalı, gestasyonel yaş doğrulanarak fetal iyilik hali dökümanente edilmelidir. Doğum yöntemine karar verirken, gestasyonel yaş, prezentasyon ve servikal muayene göz önünde bulundurulmalıdır.⁶¹ İzlem yaklaşımı için kontrendikasyonlar dışlanmalıdır. Kesin kontrendikasyonlar, intra-amniotik enfeksiyon (koryoamnionit), güven vermeyen fetal iyilik hali testleri, ve aktif doğum eyleminin başlaması olarak sıralanabilir. Koryoamnionitin klinik tanısı, fetal taşikardi, maternal taşikardi, maternal ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ve/veya uterin hassasiyetin varlığı ile konur. Steril spekulum muayenesinde servikal ostiumdan püvy niteliğinde sıvı sızıntısı da tanıyı konfirme eder. Amnion sıvısında artmış beyaz küre, artmış laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH), azalmış glukoz seviyesi ile direkt ve kesin tanıya götürecektir olan pozitif gram boyama veya amnion sıvı kültürü incelemeleri için amniosentez yapılabilir. Ancak amniosentez ile tanı preterm EMR ile başvuran her kadında standart prosedür olarak kabul edilmemektedir. Uygun gestasyonel haftalarda (>34 hafta) izleme devam edilmesi, asenden enfeksiyon riski, prematüriteye bağlı komplikasyon oranlarının düşük olması ve antenatal kortikosteroid kullanımının kanıtlanmış faydasının olmaması nedeniyle rölatif olarak kontrendike kabul edilebilir.⁶¹ Halen preterm EMR tedavisinde görüş birliğine varılamamış birçok konu bulunmaktadır.

Genel kural olarak preterm EMR nedeniyle izlem yaklaşımı uygulanan gebeler, oluşacak komplikasyonlar öngörülemediği için, mutlaka hospitalize edilmelidir.⁶¹ Genellikle, amnion sıvı birikimini ve uteroplazental perfüzyonu sağlayabilmek için modifiye yatak istirahati önerilir. Cinsel ilişki yasağı, vaginal duş ve tampon yasağı uygulanır. Seçilmiş vakalarda (72 saat boyunca stabil seyretmiş, hastaneye yakın yerde yaşayan, günde iki kez ateşini ölçecek, haftalık kontrollere gelebilecek, yatak istirahati ve diğer önerilere uyum gösterecek hastalar) ayaktan tedavi düşünülebilir. Ancak bu koşullara uyan hastalarda da, ayaktan tedavi yaklaşımının, maternal ve fetal potansiyel riskleri vardır ve maliyet açısından da faydaları net değildir.⁶¹

4.2.6.Rüptüre Fetal Membranların Spontan Kapanması:

Amniosentez sonrası olan EMR'de prognoz, spontan preterm EMR olan olgulara göre daha iyidir. İkinci trimester genetik amniosentez sonrası preterm EMR riski % 1-1.2 iken, prosedüre bağlı gebelik kaybı oranı % 0.06-0.2 (veya 400 prosedürden 1 tanesi) olarak tahmin edilmektedir.⁶¹ Amniosentezi takiben preterm EMR olan olguların birçoğunda amnion sıvısının normale dönmesi ile birlikte fetal membranlar da onarılarak

kapanır.⁶¹ Spontan preterm EMR’de, özellikle ilk 72 saat içinde membranlar kapanmadıysa, sonrasında kapanma oranı (% 2.8-13) çok düşüktür.⁶¹ Preterm gebeliklerde membranların onarıldığını düşündürecek şekilde sıvı gelişi kesilir ve sonografide sıvı birikimi izlenirse, hasta eve gönderilmeden önce tanının konfirme edilmesi için amnion-boya testi önerilir. Bu durumda hiçbir test amnion-boya testinin yerini alamaz.

Yapay olarak membranları onarmak ve amnion sıvı sızıntısını durdurmak için, intraamniotik platelet enjeksiyonu ve kryopresipitat (amniopatch), servikal kanalı mühürleme, fetoskopik lazer koagülasyon gibi birçok teknik geliştirilmeye çalışılmıştır.⁸⁹⁻

⁹³ Ancak bu amaca yönelik etkin ve güvenli bir yöntem halen bulunmamaktadır.

4.2.7.Preterm EMR’ de Antenatal Kortikosteroid Kullanımı:

Fetal membranları intakt, 34. gestasyonel haftadan küçük, erken doğum eylemindeki gebelerde antenatal glukokortikoid kullanımının (betametazon, 12mg IM, 24 saat ara ile 2 doz veya dexametazon, 6mg IM, 12 saat ara ile 4 doz) RDS, IVH ve nekrotizan enterokolit (NEC) insidansını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir.⁶¹ İlk dozdan 24-48 saat sonra maksimum fayda sağlanmasına rağmen, etki 7 gün sonrasında kaybolur. İlacın verilmesini takiben 4-6 saat içinde klinik fayda sağlanabileceğine dair kanıtlar da bulunmaktadır. 32. gestasyonel haftaya kadar olan preterm EMR olgularında benzer faydalar gösterilmiştir.⁶¹ Ancak 32-34. gestasyonel haftalar arasındaki preterm EMR olgularında, bu etkilere dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.⁶¹ Ayrıca bazı yüksek riskli gruplar dışında, 34. gestasyonel hafta sonrasında rutin kortikosteroid kullanımının fayda sağlayabileceğine dair kanıt yoktur. Ek fayda sağlayabileceğini gösteren tutarlı kanıtlar olmaması ve olası uzun dönem nörogelişimsel ve fetal büyüme üzerine olabilecek yan etkilerden dolayı, steroidlerin tekrar dozları rutin olarak önerilmemektedir. Ancak 28-32. haftadan önce steroid tedavisi tamamlandı ise tek kurtarma dozu yapılabilir.⁹⁴⁻⁹⁶

4.2.8.Preterm EMR’ de Tokoliz:

Tokoliz kullanımı için preterm EMR rölatif kontrendikasyondur. Bazı ajanlar doğumu 24-28 saat geciktirebilse de bu süreden daha fazla etkin olabilecekleri ve uzun dönem perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltabilecekleri konusunda kesin kanıt yoktur.⁶¹ Preterm EMR’de tokolizin faydaları sınırlı olup, ancak steroid tedavisini tamamlamak veya hastanın üst merkeze transferi için zaman kazanmak amacı ile kullanılmalıdır.

4.2.9. Grup B Beta-Hemolitik Streptokok Kemoprofilaksisi:

Antepartum kullanımdan ziyade, intrapartum Grup B beta-hemolitik Streptokok (GBS) kemoprofilaksisinin, erken dönem GBS'ye bağlı neonatal sepsis ve mortalite insidansını önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.^{97,98} Bu nedenle erken doğum tehdidi olan her gebede, son 5 hafta içerisinde yapılmış negatif GBS perineal kültürü olmadığı sürece GBS kemoprofilaksisi endikedir.^{97,98} Doğumdan en az 4 saat önce intravenöz penisilin enjeksiyonu tedavi seçeneklerinden biridir. Preterm EMR tanısı konulan ve GBS taşıyıcılığı bilinmeyen her gebeden GBS için perineal ve perianal kültür alınmalıdır.

Antibiyotik başlama kararı bireyselleştirilmeli, hastanın birkaç gün içindeki doğurma olasılığı göz önüne alınmalıdır. GBS kültürü pozitif olan preterm EMR olgularında antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra izlem yaklaşımına karar verirse, antibiyotikler kesilerek doğum eylemi sırasında tekrar başlanabilir. Ancak tekrarında kültür negatif saptanırsa preterm doğum bile olsa kemoprofilaksi endikasyonu yoktur. Eğer sonradan hastada asenden enfeksiyon, koryoamnionit gelişirse, tedavi geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerle yapılmalıdır. Birçok protokol ampisilini kapsamakta dolayısı ile GBS için de etkin olmaktadır. Henüz GBS de penisilin direnci kanıtlanmamış, ancak eritromisin ve klindamisin için % 15-20 gibi yüksek direnç oranları bildirilmiştir.⁹⁹

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

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

* Penisilin allerjisi var ancak anaflaksi için yüksek risk yoksa

† Penisilin allerjisi var ve anaflaksi için yüksek risk varsa

4.2.10. Uzamış Preterm EMR’de Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı

Günümüzde preterm EMR’de profilaktik antibiyotik kullanımının latent dönemi uzattığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır^{61,99}. Bir metaanalizde 48 saat içindeki doğum oranı % 30 (rölatif risk [RR] 0.71; % 95 güven aralığı [CI], 0.58-0.87), 7 gün içindeki doğum oranı ise % 20 azalmış, beraberinde doğum kilosu artmıştır (RR 0.80; %95 CI, 0.71-0.90).¹⁰⁰ Daha da önemlisi bu yaklaşım, koryoamnionit (RR 0.57; % 95 CI,0.37-0.86), neonatal enfeksiyon (RR 0.67; % 95 CI,0.52-0.85), ve kan kültürü pozitif neonatal sepsis (RR 0.75; % 95 CI,0.60-0.93) gibi maternal ve neonatal enfeksiyöz morbiditelerde önemli derecede azalma sağlamıştır.¹⁰⁰ Perinatal mortalitede benzer şekilde azalmanın olduğu belirtilmesine rağmen, tüm çalışmalar bu görüşü desteklememektedir. Farklı geniş spektrumlu antibiyotik rejimleri denenmiş ancak birbirlerine üstünlükleri kanıtlanamamıştır. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) çalışmasına dayalı olarak Amerika Birleşik Devletlerinde en sık kullanılmakta olan rejim, ilk 48 saat intravenöz ampicilinle birlikte eritromisin, takip eden 5 gün boyunca ise oral amoksisilinle birlikte enterik kaplı eritromisin tedavisidir.⁶¹ NEC riskini (% 1.9 vs % 0.5; P=.001) artırması nedeniyle, oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisinden özellikle kaçınılmalıdır.¹⁰⁰ NICHD çalışmasında, ampicilin ile eritromisin kombinasyonunun NEC riskini azalttığı gösterilmiştir.⁹⁸ Geçmişte yapılan birçok çalışma preterm EMR sonrası kısa süreli antibiyotik tedavisinin yeterli olduğunu öne sürmüştür. Ancak bu çalışmalar kesin önerilerde bulunmak için büyüklük ve güç bakımından yetersizdir.⁶¹

4.2.11. Preterm EMR’de Fetal Monitorizasyon:

Preterm EMR tanısı ile takip edilen olgular asenden enfeksiyon, kord prolapsusu ve basısı, plasenta dekolmanı ve olası uteroplasental yetersizlik açısından risk altında olmasına karşın, fetal monitorizasyonun tipi ve sıklığı konusunda fikir birliği yoktur.⁶¹ Preterm EMR’de kontraksiyon stres test kontrendikedir. Umbilikal kord doppler akımlarının kullanımı da henüz onaylanmamıştır.⁶¹ Uygun yaklaşımlar haftalık, haftada iki kez veya günlük nonstres test ve/veya biyofizik profil tayinidir ancak hiçbirinin bebek hareketlerini izlemeye üstünlükleri gösterilememiştir.⁶¹ Gerçekten plasenta dekolmanı, kord prolapsusu ve basısı ve intra-amniotik enfeksiyon gibi komplikasyonların hiçbiri öngörülemez veya herhangi bir antenatal test ile güvenilir şekilde saptanamaz.⁶¹

4.2.12.Preterm EMR'de Elektif Doğum Zamanlaması:

Uygun gestasyonel haftadaki (>34 hafta) preterm EMR olgularında, artmış asenden enfeksiyon riski, düşük prematürite komplikasyonları riski ve bu haftalarda antenatal steroidlerin kanıtlanmış faydası olmaması nedeniyle, doğum indüksiyonu önerilmektedir. Araştırmacıların birçoğu preterm EMR'de uygun gestasyonel hafta olarak 34. haftanın üstünü⁶¹ kabul etse de bu tanım kliniklere göre farklılık göstermektedir.¹⁰¹ Fetal akciğer matüritesinin kesin olarak belirlendiği durumlarda 32. ve 34. gestasyonel haftalar arasında da güvenle doğum indüksiyonu yapılabilir.¹⁰²

4.2.13.Preterm EMR ve Serklaj:

Serklajın varlığı preterm EMR insidansını artırmıyor gibi görünmekle birlikte, serklaj yerleştirme sırasında preterm EMR meydana gelebilir. Serklajı çıkarma konusu halen tartışmalıdır. Çıkarılmadığı takdirde, latent dönemi uzatarak uygun gestasyonel haftaya erişimi sağlayabilir ancak bu sırada enfeksiyon odağı haline gelebilir. Bazı çalışmalarda serklajı bırakmanın enfeksiyöz morbidite ve neonatal mortaliteyi 7 kat artırabileceğini saptanmıştır, ancak preterm EMR nedeni olabilecek enfeksiyonlar kontrol edildikten sonra serklajı bırakılan veya çıkarılan vakalar arasında perinatal sonuçlar açısından fark bulamayan çalışmalar da vardır. Sonuç olarak preterm EMR olan olgularda serklajı çıkarma kararı bireyselleştirilmelidir. Genel olarak intrauterin enfeksiyon şüphesinde, açıklanamamış vaginal kanamada, uygun gestasyonel haftadaki hastalarda, aktif doğum eylemindeki hastalarda serklaj çıkarılmalıdır. Bu durumlar söz konusu olmadığında latent dönemi uzatmak için serklajı bırakmak mantıklı bir yaklaşım olabilir.¹⁰³

4.2.14. Termde Erken membran Rüptürü ve Tedavi

Term EMR olgularının % 60'ında 24 saat içinde spontan doğum eylemi başlamaktadır. Aktif doğum eylemi başlayan hastalar doğuma bırakılmalı ve diğer term hastalar gibi izlem ve tedavi yapılmalıdır. EMR ile başvurmuş term hastalarda indüksiyonu geciktirerek bekleme konusunda birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Agresif oksitosin ile indüksiyonun sezaryen oranlarında artma, travayda arrest gibi sonuçlara yol açabileceği ve enfeksiyon oranlarında da önemli bir azalma olmayacağı, üstelik sezaryen oranlarındaki artışa bağlı olarak postpartum enfeksiyonlarda artış olacağı bildirilmiştir.^{104,105} Ancak bu konuda en geniş çalışmalardan biri, International Collaborative Group tarafından 5000 hasta randomize edilerek yapılmıştır. Çalışmada bir grupta oksitosin ve PGE₂ ile beklemeksizin indüksiyon yapılmış diğer

grupta ise 4 güne kadar beklenilmiştir. Sonuç olarak sezaryen oranları ve neonatal sepsis oranlarında fark bulunmazken postpartum ateş ve koryoamnionit indüksiyon grubunda çok daha az saptanmıştır.¹⁰⁶

ACOG (The American Collage of Obstetricians and Gynecologists) 2007 bülteninde, koryoamnionit riskini azaltmak için, term EMR olgularında, başvurudan itibaren oksitosin ile doğum indüksiyonu önerilmektedir.⁶¹ Ancak, doğum indüksiyonu yapılsada antibiyoterapi verilse de, fetal sinir sistemi hasarı, neonatal sepsis, pnömoni veya ölüm gibi enfeksiyona bağlı risklerin tamamen yok edilemeyeceği bilinmelidir.¹⁰⁷

4.3. İNTRAAMNİOTİK ENFEKSİYON VE KORYOAMNİONİT

4.3.1 Tanım ve Patogenez

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

Koryoamnionit insidansına dair ulusal veriler yetersizdir ve eski çalışmalardan alınan oranlar popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Çalışmalara göre intraamniotik enfeksiyon tüm gebeliklerin % 0.5 ile % 10'unu, sadece term gebeliklerin ise % 0.5-2'sini komplike etmektedir.¹⁰⁸ İnteraamniotik enfeksiyonun neden olduğu maternal mortalite nadirdir ancak term bebeklerde neonatal mortalite oranı % 1-4 iken, prematüre bebeklerde bu oran % 10'lara ulaşmaktadır.¹⁰⁹ İnteraamniotik enfeksiyon, preterm EMR ve preterm doğuma neden olarak birçok prematürüteye bağlı komplikasyona yol açar. Ayrıca, intraamniotik enfeksiyonun prematüre bebeklerde ve term bebeklerde serebral palsiye neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.¹¹⁰

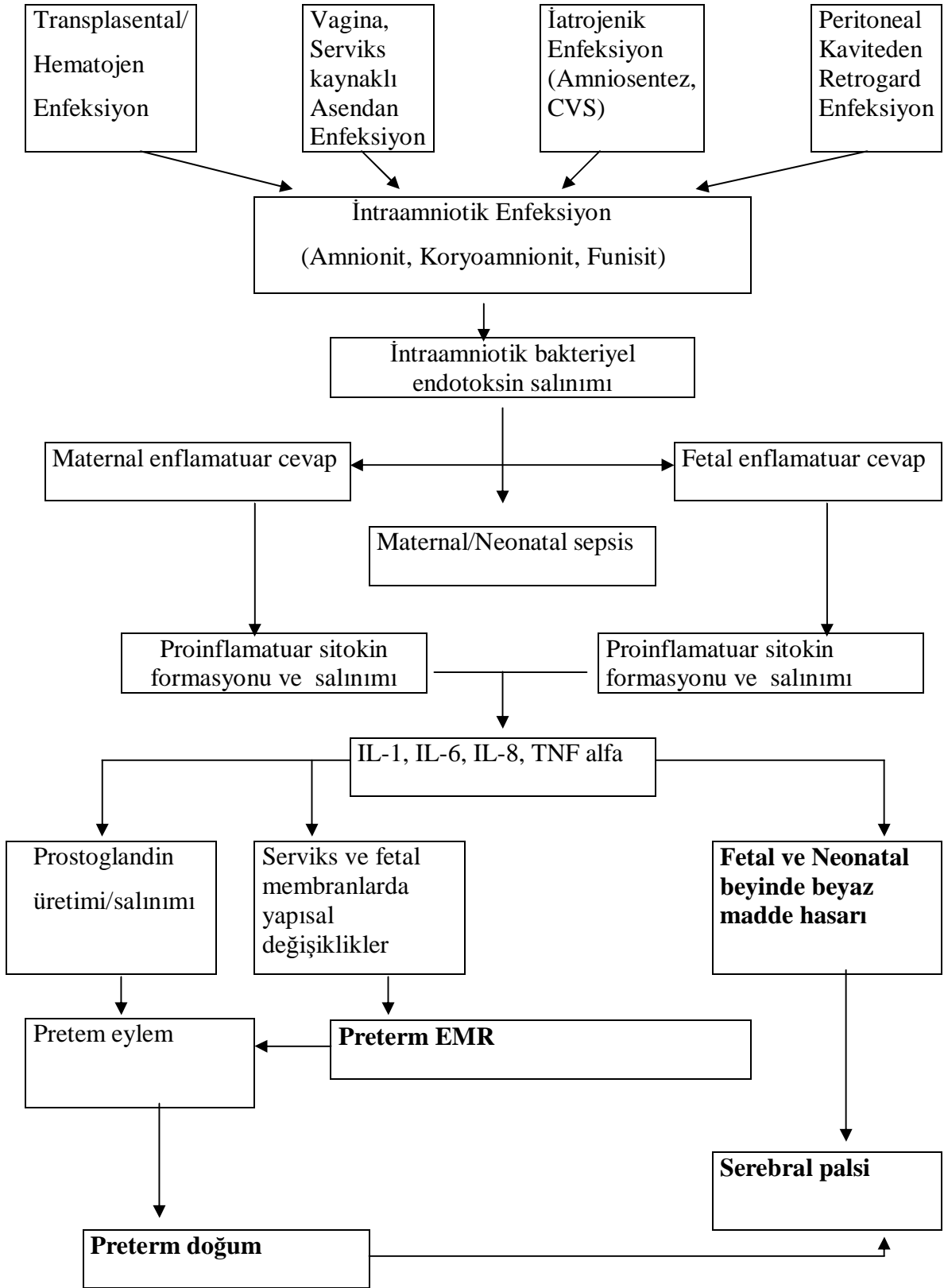
İnteraamniotik enfeksiyona neden olan en sık yol asendan bakteriyel enfeksiyondur. Sıklıkla membranların rüptürü durumunda gelişse de, intakt membranlar varlığında da görülebilir. İnteraamniotik enfeksiyon genellikle polimikrobiyaldir ve vakaların birçoğunda aerob ve aneorob mikroorganizmalar biraradadır. İnteraamniotik enfeksiyon tespit edilen olguların amnion sıvılarından en sık izole edilen patojenler vajen florasında da bulunan, Gardnerella vaginalis, Üreoplazma ürealitikum, Bakteroides bivius, Grup A, B ve D streptokoklar, Peptokokus, Peptostreptokokus ve E.Coli'dir. İnteraamniotik enfeksiyona

neden olan diğler yollar ise hematojen veya transplasental, pelvis kaynaklı retrograd yol, amniosentez ve CVS gibi medikal prosedürlerin sebep olduğu transuterin yoldur.¹⁰⁷

Bakteriler uterin kavitede kolonize olduklarında sadece fetusu enfekte etmekle kalmaz, yeterli miktarda endotoksin salgıladıklarında maternal ve fetal enflamasyon cevabını tetikleyerek membranların rüptürü, preterm eylem ve fetal nörolojik hasara yol açarlar. Kısaca bu enflamasyon sürecinde, bakteriyel endotoksinler, maternal ve fetal dokulardan sitokin salınımına neden olarak lökosit migrasyonuna, myometriumdan ve fetal membranlardan prostoglandin salınımına neden olurlar.¹¹¹ İntraamniotik enfeksiyonun preterm eyleme yol açmasındaki ana mekanizmanın, myometrial kontraksiyonlara neden olabilen prostoglandin salınımı olduğuna inanılmaktadır. (Şekil 5)

4.3.2.Risk Faktörleri ve İlişkili Durumlar

Fetal membranların ve uterin kavitenin vagendeki patojenlere uzun süre maruziyetine neden olan faktörler intraamniotik enfeksiyon riskini artırır. Nulliparite (ortalama doğum eylemi süresinin fazla olması), prematür ve uzamış membran rüptürü, dijital vaginal muayene, intrauterin basınç kateterleri, fetal skalp elektrodları, ve ürogenital enfeksiyonlar (cinsel yolla bulaşan hastalıklar dahil olmak üzere vaginal ve servikal enfeksiyonlar) bu faktörlerden bazılarıdır.¹⁰⁹ Mekonyum varlığının, maternal immun cevabı etkileyerek veya antimikrobiyal aktivitesini azaltacak şekilde amnion kompozisyonunu değıştirerek enfeksiyona neden olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.¹¹² Maternal kronik hastalıklar, beslenme bozuklukları ve emosyonel stres gibi faktörlerde immun sistemi etkileyerek enfeksiyonlara duyarlı hale getirebilir.¹¹³ Risk faktörleri, konak immunitesi ve intraamniotik enfeksiyon arasındaki kesin ilişki oldukça kompleksdir ve halen araştırılmaktadır. Risk faktörleri değılendirilirken preterm EMR'nin intraamniotik enfeksiyona neden olabileceğı gibi, intraamniotik enfeksiyon varlığına bağılı olarak preterm EMR meydana gelebileceğı de unutulmamalıdır.



Şekil 5: İntraamniotik enfeksiyon patogenezi

4.3.3. Maternal Komplikasyonlar:

İntraamniotik enfeksiyonu olan kadınların yaklaşık % 5-10'unda bakteriyemi gelişmektedir. Diğer maternal komplikasyonlar, doğum eyleminde anormallikler, oksitosin ihtiyacında ve sezaryen oranlarında artma olarak sıralanabilir. İntraamniotik enfeksiyon ayrıca postpartum kanama, yara yeri enfeksiyonu, pelvik abse gibi cerrahi komplikasyonları ve postpartum endometrit riskini artırır.¹¹⁴

Geniş spektrumlu antibiyotikler ve etkili hospitalizasyona bağlı olarak septik şok ve respiratuar distres sendromu gibi intraamniotik enfeksiyon kaynaklı maternal komplikasyonlar gelişmiş ülkelerde oldukça nadir görülmektedir.

4.3.4. Fetal-neonatal komplikasyonlar:

İntraamniotik enfeksiyon nedenli fetal ve neonatal riskler; sepsis, pnömoni, respiratuar distres ve ölüm olarak sıralanabilir. Bu komplikasyonların oranları gestasyonel yaş azaldıkça dramatik olarak artar.

Neonatal dönemdeki komplikasyonlara ek olarak, uzun dönemde olan nörolojik bozulma ile intraamniotik enfeksiyonun ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon, termde ve pretermde kistik periventriküler lökomalazi (PVL) ve serebral palsi (CP) riskinde artırmaktadır.¹¹⁵ PVL, fetal beyindeki beyaz maddenin hasarı ve yumuşaması ile karakterize olup, etkilenmiş yenidoğanlarda motor disfonksiyona ve/veya serebral palseye yol açabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada intraamniotik enfeksiyonun serebral palsi riskinde 5 kat artışa yol açtığı bulunmuştur.¹¹⁶ Otuz adet çalışmanın alındığı bir metaanalizde intraamniotik enfeksiyon ve PVL arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca CP ve PVL sadece klinik koryoamnionitle ilişkili değil, subklinik enfeksiyon göstergesi olan histolojik koryoamnionit ile de ilişkili bulunmuştur.¹¹⁷ Yeni çalışmalar da bu ilişkiyi desteklemekte ve koryoamnionitin sadece preterm yenidoğanlar için değil, term ve terme yakın yenidoğanlar içinde CP açısından bağımsız risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır.¹¹⁰

Fetusda intraamniotik enfeksiyonun nörolojik hasara yol açma mekanizması, preterm EMR ve preterm eylemdeki mekanizmalara benzerdir. (Şekil 5) Fetus, anne gibi intraamniotik enfeksiyon varlığında enflamatuar cevap oluşturur. Enflamatuar cevabın parçası olarak fetus bol miktarda sitokin üretir (IL-1, IL-6, TNF- α). Bu sitokinlerin fetal beyindeki beyaz madde nekrozunu ve serebral palseyide kapsayan uzun dönem nörolojik sekeli başlattığına inanılmaktadır.¹⁰⁷ Enflamatuar cevap sendromu; fetal plazma IL-6 düzeyleri ile (>11 pg/ml) ciddi neonatal mortalite ve preterm eylem ilişkisini bulan

Gomez ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹¹¹ Ancak sitokinlerin kesin olarak beyaz madde hasarına yol açtığı bilinirken, neden intraamniotik enfeksiyona maruz kalan fetusların bazılarında kalıcı nörolojik sekel olduğu halen net olarak bilinmemektedir.¹⁰⁷ Bazı araştırmacılar, fetal enflamatuar cevap sırasında salınan sitokinlerin, beyaz maddeye direkt olarak zarar verebilen diğer faktörlerin salınımını tetiklediğini ileri sürmektedirler.¹¹³ Diğer bir görüş, plasental membranlarda sitokinler aracılığı ile oluşan eflamasyonun plasental dolaşımı bozarak var olan fetal beyin hasarını ağırlaştırdığı yönündedir.¹¹⁰ Yoon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, genetik predispozisyonun fetal enflamatuar cevabın yoğunluğunu belirleyebileceği ve intraamniotik enfeksiyon ile serebral palsy ilişkisinin genetik faktörleride içeren birçok faktörün etkileşiminden gelişebileceği öne sürülmüştür.⁷¹ Ancak önemli olan nokta, fetal enflamatuar cevabın ve sonrasında gelişen fetal beyin hasarının antepartum dönemde annede klinik semptomlar gelişmeden önce oluşabileceğidir. Ayrıca intraamniotik enfeksiyon ile birlikte fetal enflamatuar cevap, sadece maternal enflamatuar cevabın olduğu olgulara oranla, nörolojik olmayan mortalite ve morbiditeyi de daha fazla artırır.¹¹⁸

4.3.5 İntraamniotik Enfeksiyon Tanısı ve Önleme:

İntraamniotik enfeksiyon tanısı klinik semptomlarla ve kısmen de 38°C üzerindeki maternal ateş ile konur. Maternal taşikardi ($\geq 100-120$ atım/dk), fetal taşikardi (≥ 160 atım/dk), uterin hassasiyet, bol miktarda kokulu pürülan amnion ve maternal lökositoz ($>15000-18000$ hc/mm³) diğer bulgulardır. Klinik semptomlar intraamniotik enfeksiyon düşündürürken plasental patoloji tanıyı desteklemeyebilir. Bir çalışmada klinik olarak koryoamnionit tanısı konulan olguların % 38'inde histolojik olarak enfeksiyon kanıtına rastlanmamıştır.¹¹⁹ Bu durum olguların normal olduğunu veya enflamatuar olmayan nedenlerin klinik işaretlere neden olduğunu düşündürebilir. Smulian ve ark. koryoamnionit tanısı konulup ancak histolojik olarak plasentada enfeksiyona dair kanıt olmayan olguların, plasental enfeksiyon saptanan olgulara göre doğum eyleminde epidural anestezi kullanılan olgular olduğunu bulmuşlardır.¹¹⁹ Literatürde epidural anesteziye bağlı maternal ateş tanımlanmıştır. Bir metaanalizde epidural anestezi yapılan kadınlarda ateş ($>38^{\circ}\text{C}$) insidansının yapılmayanlara oranla 5-6 kat daha fazla (% 95 CI, 4.0-7.8; $P < .001$) olduğu saptanmıştır.¹²⁰ Epidural ilişkili maternal ateş neonatal sepsis ile ilişkili değildir. Bu yenidoğanlarda doğumda ateş olsa da kısa sürede kaybolur ve ek klinik belirtilere rastlanmaz. Aksine histolojik koryoamnionit, klinik semptomlar olmaksızın olabilir. Bir çalışmada subklinik enfeksiyon, klinik enfeksiyondan 2-3 kat

daha fazla bulunmuştur.¹²¹ Subklinik enfeksiyon preterm eylem, EMR, preterm EMR, PVL ve CP gelişimi ile ilişkilidir. Antepartum subklinik koryoamnionit tanısı, 34. gestasyonel haftadan küçük preterm EMR olgularında riskleri değerlendirmede ve izlem yaklaşımı uygulanacak hastaların seçiminde yardımcı olacaktır. Amniosentezle amnion sıvısında gram boyama, glukoz konsantrasyonu ölçümü, beyaz küre sayımı, lökosit esteraz ölçümü, sitokin ölçümü ve kültür subklinik intraamniotik enfeksiyon tayininde kullanılan yöntemlerdir. Amniosentez yerine bazen vaginada göllenen amnion sıvısında glukoz konsantrasyonu bakılabilmektedir. Ancak bunlardan amnion sıvı kültürü halen intraamniotik enfeksiyon tanısındaki en başarılı yöntemdir.

Koryoamnionitte, maternal ve neonatal morbidite açısından farklı vaginal organizmalar farklı potansiyele sahiptir. Bu nedenle en virulan ajanı tesbit ederek uygun antibiyoterapiyi belirlemek ve intraamniotik enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonları azaltmak amaçlanmaktadır. Bakteriyel vaginozise neden olan gram negatif bakteriler EMR ve preterm EMR ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur.^{114,122}

2006'da yapılan Cochrane sistematik derlemesinde, bakteriyel vaginozisi olan gebelerde antibiyotik tedavisinin enfeksiyonu eradike etmesine rağmen, rutin bakteriyel vaginosis taraması ve tedavisinin preterm doğumu, tedavi edilmeyen gebelere oranla azaltmadığı saptanmıştır. Ancak daha önce preterm doğum öyküsü olan gebelerde yapılan bakteriyel vaginosis tedavisi, preterm EMR ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğum riskini azaltmış ancak preterm doğum ve neonatal sepsis insidansında fark yaratmamıştır. Sonuç olarak gebelerde genel tarama önerilmemekte, ancak semptomatik gebelerin ve preterm doğum öyküsü mevcut asemptomatik enfeksiyonu olan gebelerin erken dönemde (<20 hf) tedavisi önerilmektedir.¹²³

Grup B streptokok neonatal sepsis nedenidir.¹²⁴ Koryoamnionit sonrası yenidoğanda GBS sepsis oranı önemli derecede artmaktadır. Ampisilin ve gentamisin ile koryoamnionit tedavisi neonatal GBS sepsis oranını %80 azaltmaktadır. GBS taşıyıcısı gebelerde intrapartum antibiyotik profilaksisinin GBS ilişkili neonatal sepsis oranını %50-80 oranında azalttığı bildirilmiştir.¹²⁵ Ancak halen intraamniotik enfeksiyon ilişkili CP'yi önleme stratejisi bulunmamaktadır.

4.3.6.Koryoamnionitte Tedavi ve Yönetim:

Klinik olarak koryoamnionit tanısı konulduğunda parenteral antibiyoterapi önerilmektedir.¹²⁵⁻¹²⁶ Antibiyotikler geniş spektrumlu olmalı ve gram pozitif, negatif, tüm aerob ve aneorob bakterileri kapsamalıdır. Antibiyotik rejimlerinin birbirlerine

üstünlüklerine dair kesin kanıt olmamakla birlikte genellikle beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir.¹²⁶

İntraamniotik enfeksiyon saptanan ve sezaryen olacak olgulara postpartum endometrit riskini azaltması nedeniyle klindamisin veya metranidazol eklenmesi önerilmektedir.

GBS profilaksisi olarak ampisilin veya penisilin alan hastada ateş saptandığında gentamisin eklenmesi önerilmektedir. İntraamniotik enfeksiyon için seçilen antibiyotik rejimleri Tablo 3’de gösterilmiştir.¹²⁶

Antibiyoterapiye, doğum sonrası 24. saate kadar veya hasta 24-48 saat boyunca afebril olana kadar devam edilmelidir.¹²⁷

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.
Sezaryenle doğum olmuşsa ek ilaç	
Klindamisin	8 saat aralarla 900 mg. veya kord klemplenmesi sırasında tek doz 900 mg.
Metronidazol	6 saat aralarla 500 mg.

Tablo 3:İntraamniotik Enfeksiyonun İntrapartum Tedavisinde Kullanılan Antibiyotik Rejimleri.

Koryoamnionit doğum endikasyonudur, ancak sezaryen endikasyonu değildir. Uygun antibiyoterapi başlandığında, doğum eylemi normal şekilde devam ediyorsa, sezaryen ile doğumu hızlandırmanın maternal veya fetal sonuçları iyileştirmede gösterilmiştir.¹¹⁴ Ancak koryoamnionit olan olgularda, anormal doğum eylemi oranı arttığından sezaryen oranları da artmaktadır.¹²⁸

İntrapartum antipiretik kullanımı, özellikle maternal ve fetal taşikardi durumlarında, fetal endikasyonlar nedeniyle önerilmektedir. Asetaminofen kullanımının maternal ateşi düşürerek fetal asit-baz dengesinde iyileşmeye neden olduğu (bikarbonat konsantrasyonu ve baz defisiti ölçülerek) ve anormal fetal kalp atım trasesinde iyileşme sağladığı (fetal taşikardide azalma, variabilitenin düzelmesi ve geç deselerasyonların kaybolması) gösterilmiştir.¹²⁹ Maternal ateş ve taşikardi tedaviye yanıt verdiği halde fetal taşikardinin persiste etmesi fetal asidemiye işaret edebilir. Bu durumda neonatal resüstasyon hazırlıkları yapılarak doğum hızlandırılmalıdır. Koryoamnionit varlığında fetal asidemi riskinde artış olması durumunda fetal kalp atımlarının sürekli monitorizasyonu önerilmektedir. Klinik veya subklinik intraamniotik enfeksiyon şüphesinde umbilikal korddan kan gazı alınarak, plasentanın patolojik incelemesi yapılmalıdır.¹³⁰

Plasentanın histolojik incelemesini gerektiren intraamniotik enfeksiyon ile ilişkili endikasyonlar şu şekilde sıralanabilir.

- 1-) Preterm doğum veya preterm EMR (özellikle < 34 hafta)
- 2-) Kanıtlanmış enfeksiyon ya da enfeksiyon şüphesi
- 3-) Maternal ateş
- 4-) Mekonyum varlığı
- 5-) Uzamış membran rüptürü (> 24 saat)
- 6-) Ölü doğum
- 7-) Perinatal dönemde ölüm
- 8-) Umbilical kord kan pH <7
- 9-) 5. dakika apgar skoru <6
- 10-) 10 dakikadan fazla neonatal ventilatör desteği, neonatal entübasyon, neonatal konvüzyon

Histolojik incelemede saptanan umbilikal kordun akut enflamasyonu ile karakterize “funisit bulgusu”, Fetal Enflamatuar Cevap Sendromu ve kötü neonatal prognoza işaret eder. Pacora ve ark. funisit saptanan yenidoğanlarda, saptanmayanlara oranla klinik ve histolojik koryoamnionit ile neonatal sepsis oranlarının çok daha yüksek olduğunu

saptamışlardır.¹³¹ Ancak histolojik olarak funisit ve koryoamnionit varlığı ile umbilikal kord kan gazında saptanan metabolik asidoz ilişkili bulunmamıştır.¹³²

Maternal ve fetal duruma ve antibiyoterapiye cevaba göre koryoamnionit tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirebilir. Term öncesi koryoamnionit semptomları olan, antibiyoterapiye cevap vermeyen veya sepsis bulguları (takipne, konfüzyon, letarji, mental durum değişikliği, kan basıncında düşme, oligüri, soluk ve soğuk ekstermiteler) izlenen olgular mutlaka üçüncü basamak tedavi merkezlerine transfer edilmeli ve multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmelidir.⁶¹

Bölüm5

GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Çalışmanın Evreni ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Gebe Polikliniği ve Doğumhaneye 20 Mart 2008- 1 Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran, tekil gebeliği olan toplam 121 hasta dahil edildi. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı. Bu tarihler arasında çalışmaya alınan hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilip, yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, 4 gruba ayrıldı. Hastaların gebelik yaşı son adet tarihlerine (SAT) göre belirlendi ve ultrasonografi ile konfirme edildi.

Grup 1 (Preterm EMR grubu): 24-34. gebelik haftalarında, düzenli uterin kontraksiyonları olmayan, servikal dilatasyonu <2 cm, preterm erken membran rüptürü tanısı alan 32 hasta bu gruba dahil edildi.

Grup 2 (Term EMR grubu): 36-41. gebelik haftalarında, aktif doğum eylemi başlamamış, düzenli uterin kontraksiyonları olmayan, servikal dilatasyonu <2 cm ve erken membran rüptürü tanısı alan 35 hasta bu gruba dahil edildi.

Grup 3 (Preterm kontrol grubu): 24-34. gebelik haftalarında, sağlıklı, fetoplasental membranları intakt, aktif doğum eylemi başlamamış, uterin kontraksiyonları olmayan ve antenatal takipler için gelen 24 hasta bu gruba dahil edildi.

Grup 4 (Term kontrol grubu): 36-41.gebelik haftalarında, sağlıklı, fetoplasental membranları intakt, aktif doğum eylemi başlamamış, uterin kontraksiyonları olmayan ve antenatal takipler için gelen 30 hasta bu gruba dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde, klinik olarak koryoamnionit bulguları veya herhangi bir enfeksiyonun klinik işareti ve diğer maternal, fetal komplikasyonlar yoktu. Grup 1 ve 2'de membran rüptürü tanısı steril spekulum muayenesinde servikal kanaldan aktif amnion mayi gelişiminin izlenmesi ile konuldu. Servikal dilatasyonu 2cm'den fazla olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Grup 1 ve 2'deki hastalardan, membran rüptürü olduktan sonraki ilk 6 saat içerisinde analiz edilecek parametreler için venöz kan alındı ve sonrasında Grup 1 deki hastaların hepsine rutin tedavi protokolü doğrultusunda doğuma kadar antibiyoterapi

(ampisilin-sulbaktam 6 saat aralar ile 1.5 gr IV) verildi ve akciğer maturasyonu için tek kür steroid tedavisi (betametazon 12mg 12 saat ara ile 2 kez) yapıldı. Grup 2'deki hastalara ise doğum indüksiyonu için herhangi bir kontrendikasyon bulunmaması halinde başvurudan itibaren oksitosin ile doğum indüksiyonu başlandı.

Kliniğimizde bu hastalar için uygulanan tedavi modaliteleri ve süreleri dışına çıkılmadan uygun maternal ve fetal iyilik testleri ile takip uygulandı. Grup 1'deki hastalarda doğum gerçekleştikten sonra, plasentalar Dokuz Eylül Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında mikroskopik olarak incelendi.

Grup 1'de subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısı için plasental histolojik inceleme kayıtları ve yenidoğan kayıtları incelendi.

Grup 1'de plasenta patoloji kayıtlarında histolojik koryoamnionit (koryoamnionit, funisit, koryonit) bulguları olan hastalar tespit edildi.

Yenidoğan kayıtlarında ise doğumdan sonraki ilk 72 saatteki kan kültürü pozitifliği ve CRP değerleri doğrultusunda pediatristler tarafından konulan neonatal enfeksiyon tanılarını dikkate alındı.

5.2 Laboratuvar Ölçümleri

Grup 1 ve 2'deki hastalardan, membran rüptürünü olduktan sonraki ilk 6 saatte, Grup 3 ve 4'teki hastalardan ise antenatal vizit sırasında, antekubital bölgeden 10 cc venöz maternal kan örneği alındı. ProCT ölçümü için alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -80 °C' de dondurularak saklandı. Saklanan serum örneklerinde ProCT seviyeleri Brahams procalcitonin kiti ile Kryptor cihazında çalışıldı. Tüm hastalarda Beckman Coulter LH750 cihazı ile beyaz küre sayımı, turbidimetrik lateks aglütinasyon yöntemi ile de (Abbott Diagnostics Architect c16000 systems, USA) serum C-Reaktif Protein düzeyleri ölçüldü.

5.3 İstatiksel Değerlendirme

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15,0) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar sunulurken ortalamalar standart hataları ile birlikte verildi. (Ort±SD) İkiden fazla bağımsız grubun ortalamaları karşılaştırılırken parametrik koşullarda Varyans Analizi (One Way ANOVA), nonparametrik koşullarda Kruskal-Wallis Varyans Analizi yapıldı. Anlamlı çıkan sonuçların hangi gruptan kaynaklandığını tesbit etmek için Tukey Düzeltmeli t testi, Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanılan durumlarda Tukey düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. ProCT,

CRP ve BK düzeylerinin Histolojik Koryoamnioniti tahmin etmedeki duyarlılık ve seçicilik hesaplamaları için ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) oluşturuldu. Tüm testler için $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bölüm 6

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 121 hastanın ortalama yaşı 28.9 ± 5.45 , ortalama gebelik sayıları 2.02 ± 1.3 , ortalama gestasyonel hafta 34.06 ± 5.05 , ortalama VKİ (vücut kitle indeksi) 27.03 ± 2.27 idi. Çalışmaya alınan hasta gruplarına ait özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

	Grup 1 (24-34 hf EMR) n=32	Grup 2 (36-41 hf EMR) n=35	Grup 3 (24-34 hf kontrol) n=24	Grup 4 (36-41 hf kontrol) n=30	p
Yaş (yıl) (ort±SD)	29,1±5,8	28,5±5,4	28,7±5,6	27,2±4,2	0.65
VKİ(kg/m ²) (ort±SD)	27,4±2,9	26,9±2,1	26,5±1,8	27,0±1,9	0.51
Nulliparite (%-sayı)	%28,1 (9)	%54 (19)	%37,5 (9)	%63,3 (19)	0.70
Gestasyonel yaş (hf)	28,1±3,3	38,0±1,1	30,7±2,6	39,6±1,2	-
Doğum kilosu (gr)	1710±827	3203±460	3166±372	3444,7±392	0,0001
C/S (%-sayı)	%59.4 (19)	%48 (17)	%45,8 (11)	%53 (16)	-
NSPD (%-sayı)	%40,6 (13)	%51,4 (18)	%54,2 (13)	%46 (14)	-

Tablo 4: Çalışma gruplarının klinik özellikleri

Çalışmada yer alan gruplar arasında ortalama yaş, VKİ ve nulliparite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. ($p > 0.05$) Grup 1'de bebeklerin doğum kiloları ortalaması 1710 ± 827 gr olup, diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı düzeyde düşük bulundu. ($p = 0,0001$) (**Tablo 4**)

Çalışma ve kontrol grupları ortalama prokalsitonin değerleri açısından karşılaştırıldı. Grup 1'de (Preterm EMR) hastaların ortalama prokalsitonin değeri ($0,0863 \pm 0,1024$ ng/mL), hem Grup 2'nin (Term EMR) hem de Grup 3'ün (Preterm Kontrol) ortalama prokalsitonin değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak Grup 2 (Term EMR), ve Grup 4 (Term Kontrol)'teki hastaların ortalama prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (**Tablo 5**)

	n	ProCT (ng/mL)
Grup 1 (Preterm EMR)	32	0,0863±0,1024
Grup 2 (Term EMR)	35	0,0434±0,0222
Grup 3 (Preterm kontrol)	24	0,0334±0,0153
Grup 4 (Term kontrol)	30	0,0351±0,0118

Tablo 5: Çalışma gruplarında ortalama prokalsitonin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup 1-Grup 2 karşılaştırılması: **p=0,01**

Grup 1-Grup 3 karşılaştırılması: **p=0,03**

Grup 2- Grup 4 karşılaştırılması: Ortalama ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grup 3- Grup 4 karşılaştırılması: Ortalama ProCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Grupların ortalama CRP değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama CRP değeri (22,7±22,9 mg/L), Grup 2 ve Grup 3 ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak Grup 2, ve Grup 4'ün ortalama CRP değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (**Tablo 6**)

	n	CRP (mg/L)
Grup 1 (Preterm EMR)	32	22,7±22,9
Grup 2 (Term EMR)	35	8,63±13,62
Grup 3 (Preterm kontrol)	24	6,10±3,44
Grup 4 (Term kontrol)	30	5,02±4,02

Tablo 6: Çalışma gruplarında ortalama CRP değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1- Grup 2 karşılaştırılması **p=0,001**

Grup 1-Grup 3 karşılaştırılması **p=0,001**

Grup 2- Grup 4 ve Grup 3- Grup 4 karşılaştırılması: Ortalama CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmada bulunan 4 grubun ortalama Beyaz Küre değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in ortalama BK değeri (14287±4367 hc/mm³), Grup 3'ün ortalama BK değerinden anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Diğer gruplar arasında BK değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (**Tablo 7**)

	n	BK (hc/mm ³)
Grup 1 (Preterm EMR)	32	14287±4367
Grup 2 (Term EMR)	35	12725±4688
Grup 3 (Preterm kontrol)	24	10462±2811
Grup 4 (Term kontrol)	30	13993±4841

Tablo 7: Çalışma gruplarında ortalama BK değerlerinin karşılaştırılması

Grup 1-Grup 2 karşılaştırılması p=0,457

Grup 1-Grup 3 karşılaştırılması **p=0,008**

Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'ün ortalama BK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

	n	ProCT (ng/mL) Ortalama	p
BK			
< 15000 hc/mm ³	20 (%62.5)	0,1580	0,58
≥ 15000 hc/mm ³	12 (%38.5)	0,1767	
CRP			
<10 mg/L	8 (%25)	0,1350	0,29
≥10 mg/L	24 (%75)	0,1750	
Neonatal enfeksiyon			
Yok	18 (%56,2)	0,1389	0,07
Var	14 (%43,8)	0,1986	
Histolojik koryoamniyonit			
Yok	19 (%59,3)	0,1174	0,001
Var	13 (%40,7)	0,2346	

Tablo 8: Preterm erken membran rüptürü olan gebelerin (Grup 1) ortalama plazma prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyon göstergelerinin varlığı, neonatal enfeksiyon ve histolojik koryoamniyonit ilişkisi.

Grup 1'de enfeksiyon belirteçlerinden BK (≥ 15000 hc/mm³) ve CRP (≥ 10 mg/L) referans değerleri ile subklinik enfeksiyonu işaret eden hastalarla, bu belirteçlerin normal düzeylerde olduğu hastaların ProCT ortalama değerleri karşılaştırıldı. BK değerleri 15000 hc/mm³ ve üzerinde olan 12 hasta ile, altında olan 20 hasta arasında ortalama ProCT değerleri bakımından anlamlı fark izlenmedi. (P=0,58) (**Tablo 8**)

CRP değeri 10 mg/L ve üzerinde olan 24 hasta ile altında olan 8 hastanın ortalama prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.(P=0,29) (**Tablo 8**)

Grup 1'de neonatal enfeksiyon saptanan 14 hasta ile saptanmayan 18 hastanın ortalama prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi.(P=0,07) (**Tablo 8**)

Grup 1’de histolojik koryoamnionit saptanan 13 hastanın (%40,7) ortalama prokalsitonin değeri (0,2346 ng/mL), normal plasentaya sahip 19 hastanın ortalama prokalsitonin değerinden (0,1174 ng/mL) anlamlı şekilde yüksek bulundu. (**P=0,001**) (**Tablo 8**)

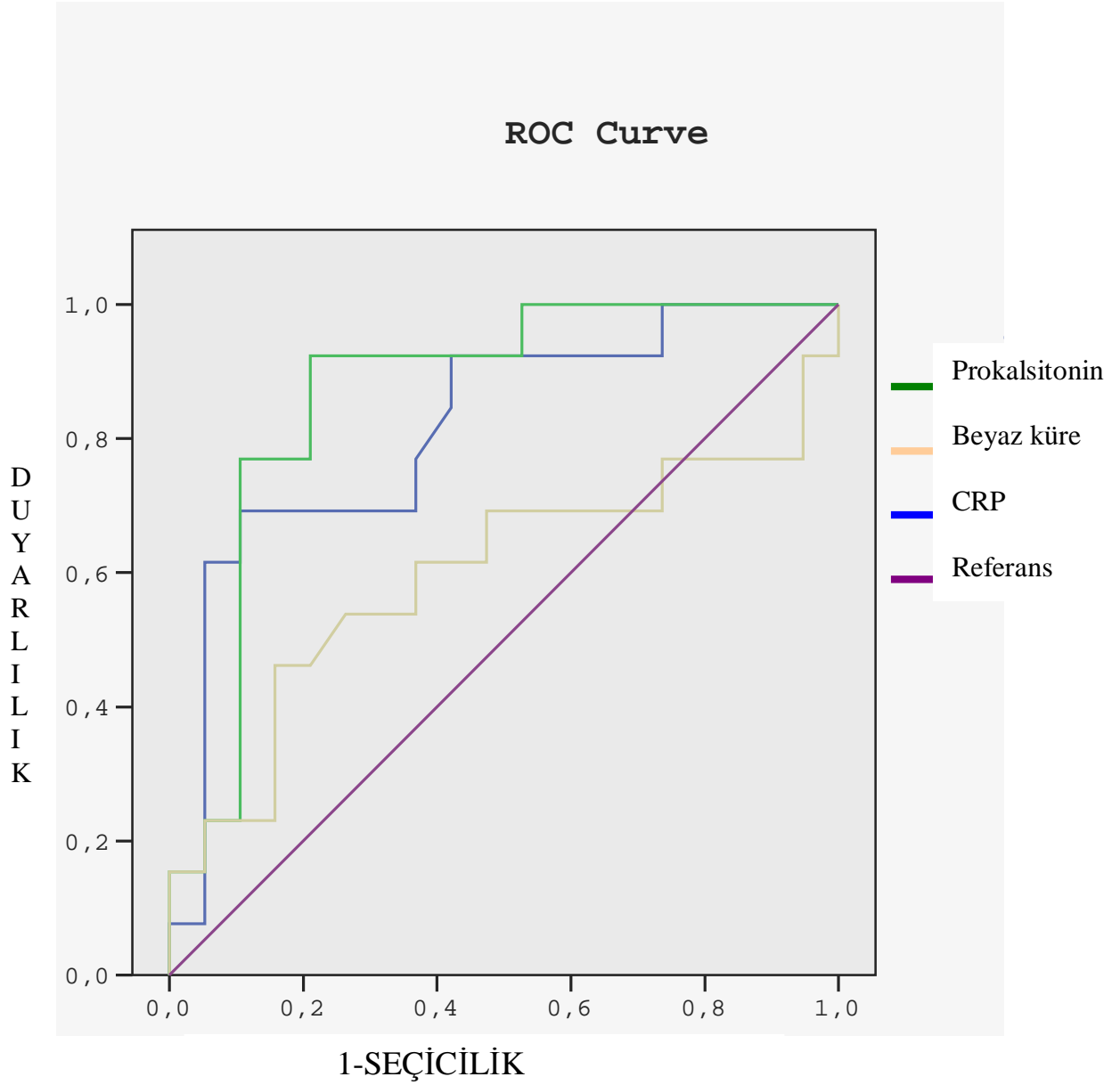
	N	BK (hc/mm ³)	p	CRP (mg/L)	p
Neonatal enfeksiyon					
Yok	18	12670	0,009	12,61	0,008
Var	14	21430		21,50	
Histolojik koryoamnionit					
Yok	19	15240	0,35	12,39	0,003
Var	13	18350		22,50	

Tablo 9: Grup 1’de histolojik koryoamnionit ve neonatal enfeksiyon saptanan hastalarla saptanmayan hastaların ortalama Beyaz küre ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 1’de neonatal enfeksiyon saptanan 14 hastanın ortalama BK değeri (21430 hc/mm³), saptanmayan 18 hastanın ortalama BK değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu. (P=0,009) Ancak histolojik koryoamnionit saptanan 13 hasta ile normal plasenta bulguları olan 19 hastanın ortalama BK değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. (P=0,35) (**Tablo 9**)

Neonatal enfeksiyon saptanan hastaların ortalama CRP değeri (21,50mg/L), neonatal enfeksiyon saptanmayan hastaların ortalama CRP değerinden (12,61mg/L) anlamlı şekilde yüksek bulundu. (**P=0,008**) (**Tablo 9**)

Histolojik koryoamnionit saptanan 13 hastanın ortalama CRP değeri (22,5 mg/L), normal plasenta bulguları olan 19 hastanın ortalama CRP değerinden (12,39mg/L), anlamlı şekilde yüksek idi. (**P=0,003**) (**Tablo 9**)



Şekil 8: Histolojik koryoamnionit öngörüsünde ProCT, CRP ve BK değerleri için ROC eğrisi.

Histolojik koryoamnionit öngörüsünde maternal plazma ProCT ölçümleri, CRP ve BK değerleri kullanılarak en iyi kesme noktasını belirlemek için ROC (Receiver-operating characteristic curve) eğrisi oluşturuldu. ROC eğrisinde üzerinde duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu noktalar belirlendi.

		Neonatal Enfeksiyon	Histolojik Koryoamnionit
PCT \geq 0,0536 ng/mL	Duyarlılık %	71,4	92,3
	Seçicilik %	55,6	68,4
	PPD %	55,6	66,7
	NPD %	71,4	92,9
BK \geq 15000 hc/mm ³	Duyarlılık %	64,2	53,8
	Seçicilik %	83,3	73,6
	PPD %	75	58,3
	NPD %	75	70
CRP \geq 10 mg/L	Duyarlılık %	92,8	92,3
	Seçicilik %	44,4	36,8
	PPD %	56,5	50
	NPD %	88,8	87,5

Tablo 10: ROC eğrisinde prokalsitonin 0,0536 ng/mL kesme değeri, BK için 15000 hc/mm³, CRP için 10mg/L sınır değerleri olarak alındığında neonatal enfeksiyon ve histolojik koryoamnioniti belirlemede duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif öngörü değerleri.

ROC eğrisinde maternal plazma prokalsitonin değeri için 0,0536ng/mL kesme noktası olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık % 92.3, seçicilik % 68.4, pozitif öngörü değeri % 66.7, negatif öngörü değeri ise % 92.9 olarak bulundu. Neonatal enfeksiyon öngörüsünde ise duyarlılık % 71.4, seçicilik % 55.6, pozitif öngörü değeri % 55.6, negatif öngörü değeri ise %71.4 olarak saptandı.(**Tablo 10**)

BK için 15000 hc/mm³ sınır değeri olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık % 53.8, seçicilik % 73.6, pozitif öngörü değeri % 58.3, negatif öngörü değeri ise % 70 olarak hesaplandı. Neonatal enfeksiyon öngörüsünde ise duyarlılık % 64.2, seçicilik % 83.3, pozitif öngörü değeri % 75, negatif öngörü değeri ise %75 olarak hesaplandı. (**Tablo 10**)

CRP için 10 mg/L kesme noktası olarak alındığında histolojik koryoamnioniti saptamada duyarlılık % 92.3, seçicilik %36.8, pozitif öngörü değeri % 50, negatif öngörü değeri ise % 87.5 olarak hesaplandı. Neonatal enfeksiyon öngörüsünde ise duyarlılık % 92.8, seçicilik % 44.4, pozitif öngörü değeri % 56.5, negatif öngörü değeri ise %88.8 olarak hesaplandı.(**Tablo 10**)

Bölüm 7

TARTIŞMA

Önemli fetal ve maternal komplikasyonlara neden olabilen preterm erken membran rüptürünün patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, birçok hipotez öne sürülmüştür. Maternal enfeksiyon, genetik predizpozisyon, mekanik hasar, sigara kullanımı, beslenme bozukluğu, vitamin eksikliği ve plazminojen aktivasyonu bu faktörler arasında sayılabilir. İntrauterin enfeksiyon, sonrasında meydana gelen enflamasyon ve sitokin bağımlı proteaz üretimi membranları zayıflatabilir.¹³³ Koryoamniotik membranlarda bulunan yapısal kollajenlerin yıkılması sonucu oluşan zayıf alanlara fiziksel güçlerin etkisi ile membran rüptürünün gerçekleştiği düşünülmektedir.¹³⁴

Preterm EMR takibi ve tedavisi konusunda obstetrisyenler arasında ciddi görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Preterm erken membran rüptürü olgularının tedavisinde, özellikle 34. gestasyonel haftayı tamamlamamış olgularda prematüriteye bağlı fetal komplikasyonları önleyebilmek için, güncel yaklaşım fetal distress bulgusu, aktif doğum eylemi ve enfeksiyon işaretleri olmadığı sürece yatak istirahati ile izlem yaklaşımıdır. Fetal akciğer maturitesi gerçekleşinceye kadar, asendan enfeksiyon işaretleri değerlendirilerek beklenilebilir.¹³⁵ Ancak bu tedavi modalitesini uygulayabilmek için koryoamniyonitin erken tanısı gereklidir. Çünkü intrauterin enfeksiyonun klinik işaretleri olmayabilir ya da geç döneme kadar görülmeyebilir.¹³⁶ Ayrıca subklinik intraamniotik enfeksiyon ve fetal enflamatuvar cevap sendromunda uzun dönem fetal nörolojik gelişimin etkilendiği bilinmektedir.¹¹⁷

Ancak subklinik intraamniotik enfeksiyon şüphesinde kullanılacak klinik metodlar sınırlı sayıda ve yetersizdir. Amniotik sıvıda birçok farklı enflamasyon mediatörü değerlendirilerek amnionit tanısı kesin olarak konulabilir. Ancak invazif bir girişim olan amniosentez birçok komplikasyona sebep olabilmektedir. Ayrıca işlem kendi başına enfeksiyon riski taşır. Üstelik sık tekrarlanabilir bir yöntem olmadığından, preterm erken membran rüptürü takibinde uygun bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. İşlemin dezavantajlarından bir diğeri ise preterm EMR olgularında azalmış amnion mai volümü nedeniyle teknik zorluktur.¹³⁷ Bu nedenlerden dolayı klinikte subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısı için kolay ve sık uygulanabilecek metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. Vajinal ve servikal sekresyonlarda bakılabilen bazı mediatörler umut verici olsa da, EMR sonrası konsantrasyonları değişebilir.^{137,138}

Biz bu çalışmada erken membran rüptürü etyolojisinde rol oynayan subklinik intraamniotik enfeksiyon tanısında prokalsitoninin yerini araştırdık. Çalışma, membran rüptürüne yol açan okült intrauterin enfeksiyonların tanısına yönelik dizayn edildiğinden, hastalardan EMR sonrası ilk 6 saatte kan alınarak, takipte gelişebilecek asendan enfeksiyona bağlı CRP, BK ve ProCT artışları değerlendirme dışı bırakıldı. Literatürde CRP ve BK'nin intraamniotik enfeksiyon tanısındaki yeri sınırlı olmasına karşın, izlem yaklaşımı uygulanan preterm EMR olgularında sıkça kullanılmalarından dolayı, Grup 1'de (Preterm EMR Grubu) bu enfeksiyon belirteçlerine ait referans değerleri ile ProCT düzeyleri karşılaştırıldı ve objektif bir intraamniotik enfeksiyon bulgusu olan histolojik koryoamniyonit varlığı ile neonatal enfeksiyonun ProCT düzeyleri ile ilişkisi incelendi.

İntraamniotik enfeksiyon varlığında su gelişi ile doğum arasında geçen sürenin kısaldığı (latent dönem) bilinmektedir. Ancak latent dönem uzunluğu, doğum kararının verilmesinde rol oynayan birçok farklı faktöre bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda, hastaların takipleri sırasındaki asendan enfeksiyon bulguları ve riskleri değerlendirilmediği için, latent dönem uzunluğunun, başvuru sırasındaki kan ProCT düzeyleri ile ilişkisine bakılmadı.

ProCT için normal gebelik düzeylerine dair yeterli çalışma yoktur. Gebelikte CRP düzeylerine dair yapılan çalışmalarda ise çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle çalışmamızda tüm grupların ortalama CRP, ProCT ve BK değerleri hesaplandı ve karşılaştırma yapıldı.

Morgenthaler ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada ProCT düzeyleri yeni sensitif bir metodla ölçülmüş ve sağlıklı gebelerle gebe olmayan insanlar arasında fark gözlenmemiştir.¹³⁹ Bizim çalışmamızda 36-41. haftalardaki sağlıklı gebelerde (Grup 4) ortalama prokalsitonin düzeyleri ile 24-36.haftalardaki sağlıklı gebelerdeki (Grup 3) ortalama prokalsitonin düzeyleri normal sağlıklı insan kan ProCT düzeyleri ($0.033\pm 0.003\text{ng/mL}$) ile¹⁴⁰ benzer bulundu. Preterm EMR (Grup 1) grubunun ortalama ProCT düzeyleri ise Grup 2 ve 3'den anlamlı şekilde yüksek idi. Term EMR (Grup2) grubundaki hastaların ortalama ProCT düzeyleri Term Kontrollerden (Grup 4) yüksek olmasına karşın fark anlamlı değildi. Bu bulgular preterm EMR etyolojisinde enfeksiyonun rolünü desteklerken termde membranların rüptürü etyolojisinde ise enflamatuvar sürecin ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Prokalsitoninin plasental dokularda üretimi veya plasental bariyeri geçişi hakkında kesin bir kanıt yoktur. Küçük molekül ağırlığı nedeniyle plasental bariyeri geçebileceği

düşünülmektedir. Bu konuda tek çalışma 2000 yılında Gregor ve ark. tarafından yapılmış ve amniotik sıvıda ProCT tanımlanmıştır. Ancak maternal veya fetoplental kaynaklı olabileceğinden ProCT'nin plasental geçişi konusunda kesin olarak yorum yapılamamaktadır.¹³

Torbe ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, membranları intakt, preterm eylemdeki hastaların servikovaginal sekresyonlarında ProCT saptanmış, ancak aktif doğum eyleminin başlaması ve enfeksiyon işaretleri ile ProCT konsantrasyonları arasında ilişki bulunamamıştır.¹⁴ 2004 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise preterm eylemde, sağlıklı gebe kontrollere göre maternal prokalsitonin düzeylerini yüksek bulmuşlardır.¹⁴¹ Aynı çalışmada, duyarlılığı düşük olan LUMItest kullanılmış ve sağlıklı gebeler ile erken doğum tehdidi olan gebelerde ProCT konsantrasyonları, literatürde belirtilen sağlıklı insanların ProCT düzeylerinden yüksek bulunmuştur.

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu ve sepsiste prokalsitonin serum düzeyi sınır değeri olarak 0.5ng/mL belirlenmiştir. Ancak bu düzey sağlıklı insanlardaki kan ProCT değerinin 10 katından daha fazla olup, lokalize veya subklinik enfeksiyonları belirleyecek net cut-off değerleri oluşturulmamıştır. Literatürde, prokalsitonin ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda LUMItest kullanılmıştır. Günümüzde bu testin sensitivitesinin subklinik enfeksiyonlarda ayırıcı tanı için yeterli olmadığı bilinmektedir ve araştırmalar için LUMItestten yaklaşık 8 kat daha sensitif olan kryptor ile ölçüm önerilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada serum ProCT düzeyleri kryptor ile ölçülmüştür.

Gebelikte birçok enflamatuvar değişiklik olmakta, kortizol ve diğer faktörlerin etkisi ile nötrofil sayısının artmasına bağlı olarak BK sayısında artmaktadır. Nötrofil ve beyaz küre sayısı gebelik boyunca giderek artar ve gebelik sonunda maksimum düzeye ulaşır.¹⁴³ Ancak CRP ve nötrofil kaynaklı diğer enflamasyon parametrelerindeki değişiklikler net değildir.

Çalışmamızda Grup 1, Grup 2, Grup 3'ün ortalama beyaz küre sayıları karşılaştırıldığında, sadece preterm EMR (Grup 1) grubunun ortalama BK değeri, 24-34. gestasyonel haftalardaki sağlıklı gebelerin (Grup 3) ortalama değerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu. Grup 1'in ortalama BK değerleri ile Grup 2 arasında fark bulunmaması, gestasyonel yaş ilerledikçe beyaz küre sayılarının artması ile açıklanabilir. Grup 1'in ortalama BK değerlerinin Grup 3'den anlamlı şekilde yüksek bulunması, preterm EMR etyopatogenezindeki enfeksiyon ve enflamasyon süreci ile ilişkili olabilir¹⁴³.

Maternal CRP düzeylerinin, preterm erken membran rüptüründe subklinik enfeksiyon ve enflamasyonun tanısında¹⁴⁴, erken doğum riskinin değerlendirilmesinde¹⁴⁷ ve preeklampsi gelişimindeki yeri¹⁴⁵ ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalar ilk trimesterde CRP düzeylerinin arttığını ileri sürerken^{142,146}, tam aksine gestasyonel yaş ile birlikte CRP düzeylerinin arttığını öne süren çalışmalarda mevcuttur.¹⁴⁶ Başka bir çalışmada 22. gestasyonel haftadan itibaren doğuma kadar seri örnekler ile CRP düzeyleri değerlendirilmiş ve tutarlı bir değişiklik izlenmemiştir.¹⁴⁷ Literatürde bulunan gebelik ve CRP düzeyleri ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bizim çalışmamızda da CRP düzeyleri preterm EMR (Grup 1) grubunda Grup 2 ve 3'e oranla anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Ortalama CRP değerleri açısından diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu sonuç preterm EMR etyolojisindeki subklinik intraamniotik enfeksiyonun rolünü desteklemektedir. Kontrol grupları arasında ortalama CRP değerleri açısından fark izlenmemesi, gebelikte CRP düzeyleri ile ilgili yapılan bazı çalışmalarla tutarlılık göstermekte^{147,148} ve gestasyonel hafta ile birlikte CRP düzeylerinde artış olmadığını düşündürmektedir.

Ancak CRP'nin erken dönem intraamniotik enfeksiyonu belirlemedeki rolü net değildir. Yapılan bir metaanalizde tüm gebelik haftaları için yapılan 6 çalışma değerlendirilmiş ve CRP nin koryoamnionit tanısında seçicilik ve duyarlılığı orta düzeyde bulunmuştur. Koryoamnionit tanısı plasentanın histolojik incelemesi ile konfirme edilmiştir. Bu metaanalizde koryoamnionit (n=466) prevalansı % 41 olarak bulunmuş, CRP' nin tanıda duyarlılığı % 72.8, seçiciliği % 76.4 olarak saptanmıştır. Bu metaanalizde yer alan bazı çalışmalar koryoamnioniti saptamada CRP'nin yeterli tanısal özelliklere sahip olduğunu savunurken, bunun tersini savunan çalışmalar çoğunluktadır.¹⁴⁹ Bizim yaptığımız çalışmada toplam 32 preterm erken membran rüptürü olgusunun 13'ünde (% 40) histolojik koryoamnionit tesbit edilmiş ve bu hastalardaki ortalama CRP düzeyi diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda CRP'nin sınır değeri Gibbs ve ark¹⁵⁰. nin verilerine dayanarak 10 mg/L olarak alındı. Bu değer üstünde ve altında CRP değeri olan hastaların ProCT düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Beyaz küre sınır değeri ise Baud ve ark.¹⁵¹ verilerine dayanarak 15000 hc/mm³ olarak alındı. Bu değer üstünde ve altında BK değeri olan hastaların ProCT düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Bu bulgular ProCT ile CRP ve BK arasında tutarlılık olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda Grup 1'de

histolojik koryoamnionit saptanan (n=13, % 40) hastaların ortalama ProCT düzeyleri, saptanmayan diğer hastaların ProCT değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu.

CRP sınır değeri 10 mg/L alındığında, histolojik koryoamnioniti öngöründe duyarlılık % 92.3 iken seçicilik % 36.8, pozitif öngörü değeri % 50, negatif öngörü değeri % 87 olarak bulunmuştur.

BK sınır değeri 15000 hc/mm³ alındığında histolojik koryoamnioniti öngöründe duyarlılık % 53.8, seçicilik %73.6, pozitif öngörü değeri %58.3, negatif öngörü değeri %70 olarak bulunmuştur.

ProCT için ROC eğrisine göre kesme değeri 0,0536 ng/mL olarak alındığında histolojik koryoamnioniti öngöründe duyarlılığı % 92.3, seçiciliği % 68.4, pozitif öngörü değerini % 66.7, negatif öngörü değerini % 92.9 olarak bulduk. Bu oranlar BK'nin histolojik koryoamnioniti öngörü değerlerinden üstündü. ProCT için histolojik koryoamnioniti öngöründe duyarlılık ve negatif öngörü değeri CRP'ye benzer bulundu ancak seçicilik ve pozitif öngörü değeri, CRP'den üstün bulundu. Ancak neonatal enfeksiyon öngörüsünde CRP'nin duyarlılığını ve negatif öngörü değerini ProCT'den yüksek bulduk.

Literatürde EMR ve ProCT ile ilgili 2 çalışma yer almaktadır. Torbe ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan ve servikovaginal sekresyonlarda ProCT düzeyleri ile preterm EMR'de subklinik intraamniotik enfeksiyon öngörüsü değerlendirilmiş, öngöründe anlamlılık saptanmamış ancak preterm EMR grubunda, term EMR grubuna göre servikovaginal sıvılarda anlamlı olarak daha yüksek ProCT düzeyleri tespit edilmiştir.¹² 2007 yılında yapılan diğer çalışmada ise preterm EMR olgularında maternal plazma ProCT konsantrasyonları term EMR grubu ve sağlıklı gebe kontrollerle kıyaslanmıştır. Bu çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak preterm EMR grubunda ProCT konsantrasyonları, term EMR ve kontrol grubundan (Grup 3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. LUMİtestin kullanıldığı bu çalışmada, histolojik koryoamnioniti öngöründe seçicilik ve duyarlılık değerleri, bizim çalışmamızdan daha düşük bulunmuştur.¹¹

Bölüm 8

SONUC VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda 2. ve 3. trimester sağlıklı gebelerde ortalama prokalsitonin düzeyleri normal sağlıklı insan kan ProCT düzeyleri ile benzer bulunmuştur. Gebeliğe bağlı prokalsitonin düzeylerinde artış olmadığı ve gestasyonel haftaya bağlı olarak ProCT düzeylerinin değişmediği söylenebilir.

Preterm EMR grubunda ortalama ProCT değerlerinin Grup 2 ve Grup 3'den anlamlı şekilde yüksek bulunması preterm EMR etyolojisinde enfeksiyonun rolünü destekler.

Histolojik koryoamnionit öngörüsünde ProCT duyarlılığı ve negatif öngörü değeri CRP ile benzerdir ancak seçiciliği ve pozitif öngörü değeri CRP'den yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle klinikte izlem yaklaşımı yapılacak preterm EMR olgularının seçiminde CRP'den daha faydalı olabilir.

Histolojik koryoamnionit saptanan preterm EMR olgularının ortalama ProCT düzeyleri, saptanmayanların ortalama ProCT düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

ProCT'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanımının diğer sitokinlere göre teorik avantajları, sağlıklı koşullarda kan düzeylerinin çok düşük olması, sepsiste artması ve hastalığın progresyon takibi için yarı ömrünün günlük monitorizasyona uygun olmasıdır. Pratikte ise klinik kullanım için uygunluğu, farklı koşullarda spesifitesinin gösterilmesi, subklinik enfeksiyonlar için net cut-off değerlerinin oluşturulması ve klinik sonuçları öngörebilmesi ile ilişkili olacaktır.

Geniş çalışmalarla ProCT'nin subklinik intraamniotik enfeksiyonlarda net cut-off değerlerinin oluşturulması ile preterm erken membran rüptürü olgularında izlem yaklaşımı yapılacak hastaların belirlenmesi mümkün olabilir, ayrıca amniosentez ile amnion mayi kültürü ve incelemesi yapılacak hastaların seçimi yapılabilir. ProCT'nin günlük monitorizasyonu ile izlem yaklaşımı yapılan hastalarda antibiyoterapi cevabı da değerlendirilebilir.

Bölüm 9

KAYNAKLAR

- 1) Creasy RK, Resnik R. In: Maternal–fetal medicine 4th ed., Philadelphia:WB Saunders, 1999.
- 2) 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;11:135–176.
- 3) Kelly T. The pathophysiology of premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:140–145.
- 4) Athayde N, Romero R, Maymon E, ve ark. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:135–141.
- 5) M. J. N. C. Keirse, H. P.Ottervanger, W. Smit, “Controversies: prelabor rupture of the membranes at term: the case for expectant management,” *Journal of Perinatal Medicine*, 1996;24(6):563–572.
- 6) E. Shalev, D. Peleg, S. Eliyahu, Z. Nahum, “Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies,” *Obstetrics and Gynecology*, 1995;85(5):766–768.
- 7) A. P. Murtha, P. C. Greig, C. E. Jimmerson, B. Roitman-Johnson, ve ark., “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.
- 8) J. F. McCaul IV, L.W. Rogers, K. G. Perry Jr., R.W.Martin, ve ark., “Premature rupture of membranes at term with an unfavorable cervix: comparison of expectant management, vaginal prostaglandin, and oxytocin induction,” *Southern Medical Journal*, 1997;90(12):1229–1233.
- 9) 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;46:566–575.
- 10) Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 17–29.

- 11) Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34–35.
- 12) Torbé A. Maternal plasma procalcitonin concentrations in pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:35782-87
- 13) Torbé A, Czajka R. Are vaginal fluid procalcitonin levels useful for the prediction of subclinical infection in patients with preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynecol Res.* 2005;31(5):464-470.
- 14) Torbé A, Czajka R. Procalcitonin in cervico-vaginal secretion in pregnancies complicated by preterm labor – a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116:177–181
- 15) Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39(4):383-390
- 16) Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396–404.
- 17) Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin receptor-like receptor 1 gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–5584.
- 18) Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005;351:17–29.
- 19) Whang KT, Steinwald PM, White JC, et al. Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296–3301.
- 20) Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–1608.
- 21) Delevaux I, Andre M, Colombier M, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337–340.
- 22) Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000;28: 950–957.
- 23) Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363: 600–607.

- 24) Nylen ES, Whang KT, Snider R, Steinwald PM, ve ark. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001–1006.
- 25) Becker KL, Snider R, Nylen ES.:Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-952
- 26) Nylen E, Muller B, Becker KM, ve ark: The future diagnostic role of procalcitonin levels: The need for improved sensitivity. *Clin Infect Dis* 2003;36:823-824
- 27) Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES, ve ark: Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1867-1868
- 28) Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, ve ark: Late pulmonary sequela following burns: Persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 amino acid N-terminal flanking peptide assay. *Respir Med* 1995;89:41-46
- 29) Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL: Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: Immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552-560
- 30) Ammori BJ, Becker KL, Kite P, ve ark., Calcitonin precursors: Early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;27:239-243
- 31) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, ve ark., Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996-2003
- 32) Stucker F, Herrmann F, Graf JD, ve ark., Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392-1395
- 33) Bossink AW, Groeneveld ABJ, Thijs LG: Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: Plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999; 29:398-407
- 34) Boussekey N, Leroy O, Georges H, ve ark., Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-263
- 35) Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, ve ark., Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Pediatr* 2005;94:155-158
- 36) Liaudat S, Dayer E, Praz G, ve ark., Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524-527

- 37) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, ve ark., Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-684
- 38) Briel M, Christ-Crain M, Young J, ve ark., Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: Study protocol for a randomized controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners. *BMC Fam Pract* 2005;6:34-40
- 39) Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, ve ark., Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19
- 40) Chua AP, Lee KH: Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect* 2004;48:303-306.
- 41) Maniaci V, Weiss S, Dauber A, ve ark.: Utility of procalcitonin to identify young febrile infants at risk of serious bacterial infections. *Acad Emerg Med* 2007;14:588-591
- 42) Herrlinger KR, Dittman R, Weitz G, ve ark.: Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:229-233
- 43) Korczowski B, Szybist W: Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004;93:169-173
- 44) Kafetzis DA, Velissariou IM, Nikolaides P, ve ark.: Procalcitonin a predictor of severe appendicitis in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:484-487
- 45) Laifer G, Wasner M, Sendi P, ve ark.: Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect Dis* 2005;11:679-681
- 46) Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R ve ark.,: The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr* 2000;89:1082-1086
- 47) Llorente E, Prieto B, Cardo L, ve ark.: Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE) technology: Reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1531-1535
- 48) Keski Nisula L, Roponen M, Hirvonen MR, ve ark., Stimulated cytokine production correlates in umbilical arterial and venous blood at delivery. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15:347-352
- 49) Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, ve ark.: Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006; 6:16-23

- 50)** Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, ve ark.: Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. *Crit Care* 2004;8:12-20
- 51)** Simon L, Gauvin F, Amre DK, ve ark.: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206-217
- 52)** Distefano G, Cured R, Betta P, ve ark.: Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Pediatr* 2004; 93:216-219
- 53)** Claeys R, Vinken S, Spapen H ve ark.: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-762
- 54)** Gendrel D, Raymond J, Coste J, ve ark.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18:875-881
- 55)** Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, ve ark. : Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20:169-175
- 56)** Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, ve ark.: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-1741
- 57)** Ugarte H, Silva E, Mercan D, ve ark.: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504
- 58)** Thayvil S, Shenoy M, Hamaluba M, ve ark.: Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Pediatr* 2005; 94:155-158.
- 59)** Castelli GP, Pognani C, Meisner M, ve ark.: Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:234-242
- 60)** Bell K, Wattie M, Byth K, ve ark.: Procalcitonin: A marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31:629-636
- 61)** ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-1019.
- 62)** Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol.* 1996;20:401-408.
- 63)** Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:890-906.

- 64)** Parry S, Strauss JF 3rd. Preterm premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663-670.
- 65)** 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
- 66)** Park JS, Yoon BH, Romero R, ve ark.. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:459-462
- 67)** Buhimschi CS, Buhimschi IA, Norwitz ER, ve ark.. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of the membranes and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:762-770.
- 68)** 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.
- 69)** Hallak M, Bottoms S. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: a myth. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1045-1049
- 70)** Amin AF, Mohammed MS, Sayed GH, Abdel-Razik S. Prophylactic transcervical amnioinfusion in laboring women with oligohydramnios. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;81:183-189.
- 71)** Yoon BH, Romero R, Park JS, ve ark.. 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.
- 72)** Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, ve ark.. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:882-887.
- 73)** Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:622-626.
- 74)** Rosemond RL, Lombardi SJ, Boehm FH. Ferning of amniotic fluid contaminated with blood. *Obstet Gynecol.* 1990;75:338-340.
- 75)** Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, ve ark., The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and

ancillary testing. The NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:738-745.

76) Healy AJ, Veille JC, Sciscione A, ve ark., 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.

77) Spahr RC, Salsburey DJ, Krissberg A, Prin W. Intraamniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins. *Int J Gynaecol Obstet.* 1980;17:477-478.

78) 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.

79) Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, ve ark., 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.

80) Jeurgens-Borst AJ, Bekkers RL, Sporcken 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.

81) Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O, ve ark., 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.

82) Kim YH, Park YW, Kwon HS, ve ark., Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:802-805.

83) Kafali H, Oksuzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275:157-160.

84) 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.

85) 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.

- 86)** Lee SE, Park JS, Norwitz ER, ve ark., Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2007;109:634-640.
- 87)** Gravett MG, Thomas A, Schneider KA, ve ark., Proteomic analysis of cervical-vaginal fluid: identification of novel biomarkers for detection of intra-amniotic infection. *J Proteome Res.* 2007;6:89-96.
- 88)** Pepeira L, Lapidus J, Lu XF, ve ark., Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid and identification of novel biomarkers for prediction of spontaneous preterm birth. 27th Annual Clinical Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine, 2007; San Francisco, CA.
- 89)** Sciscione AC, Manley JS, Pollock M, ve ark., Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:368-373.
- 90)** Reddy UM, Shah SS, Nemiroff RL, ve ark., In vitro sealing of punctured fetal membranes: potential treatment for midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185: 1090-1093.
- 91)** Lewi L, Van Schoubroeck D, Van Ranst M, ve ark., Successful patching of iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Placenta.* 2004;25:352-356.
- 92)** Quintero RA, Morales WJ, Allen M, ve ark., 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.
- 93)** Locatelli A, Andreani M, Ghidini A, ve ark. Amnioinfusion in preterm PROM: effects on amnion and cord histology. *J Perinatol.* 2008; 28:97-101.
- 94)** Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000065.
- 95)** Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA ve ark., National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:633-642.
- 96)** Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, ve ark., Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress

syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1913-1919.

97) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1-22.

98) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002;100:1405-1412.

99) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet*. 2001;357:979-988.

100) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2:CD001058.

101) Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 1995;86:875-879.

102) Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, Sibai BM. Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32-36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:775-782.

103) Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Reviews In Obstetrics and Gynecology* 2008;1:11-22

104) Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA, Ingardia CJ. Premature rupture of the membranes: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol*. 1979 Jul 15;134(6):655-661

105) Duff P, Huff RW, Gibbs RS. Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1984 May;63(5):697-702.

106) Hannah M, Ohlsson A, Farine D, Hewson S, et al., Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term. *N Engl J Med* 1996;334:1005-1010.

107) Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:227-235.

108) Soper D, Mayhall C, Froggatt J. Characterization and control of intraamniotic infection in an urban teaching hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:304-310.

- 109)** Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795– 808.
- 110)** Wu Y, Escobar G, Grether J, Croen L, ve ark., Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677–2684.
- 111)** Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon B, ve ark., The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194 –202.
- 112)** Piper J, Newton E, Berkus M, Peairs W. Meconium: A marker for peripartum infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998;91: 741–745.
- 113)** Herbert T, Cohen S. Stress and immunity in humans: A meta-analytic review. *Psychosom Med* 1993;55:364 –379.
- 114)** Rouse D, Landon M, Leveno K, Leindecker S, ve ark., The maternal-fetal medicine units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration—relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:211– 216.
- 115)** Wu Y. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25–29.
- 116)** Nelson K, Ellenberg J. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81– 86.
- 117)** Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417–1424.
- 118)** Lau J, Fergall M, Zhengu Q, Hoube J, ve ark., Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2004;193:708 –713.
- 119)** Smulian J, Shen-Schwarz S, Vintzileos A, Lake M, ve ark., Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-5.
- 120)** Leighton B, Halpern S. The effects of epidural anesthesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:69 –77.
- 121)** Lahra MM, Jeffery HE. A response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147–151.
- 122)** Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Hankins GD, Connor KD. Term maternal and neonatal complications of acute chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1985;66:59–62.
- 123)** McDonald H, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000262.

- 124)** Moore M, Schrag S, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:201–213.
- 125)** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:1–24.
- 126)** Hopkins L, Smaill F. Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003254.
- 127)** Edwards R, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:957–961.
- 128)** Mark S, Croughan-Minihane M, Kilpatrick S. Chorioamnionitis and uterine function. *Obstet Gynecol* 2000;95:909–912.
- 129)** Moise K, Wasserstrum N. Effect of acetaminophen on fetal acid– base balance in chorioamnionitis. *J Reprod Med* 1989;35: 955–959.
- 130)** Altschuler G, Deppisch L. College of American Pathologists Conference XIX on the examination of the placenta: Report of the Working Group on Indications for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:701–703.
- 131)** Pacora P, Romero R, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim Y, Gomez R, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: The histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:18–25.
- 132)** Holcroft C, Askin F, Patra A, Allen M, ve ark., Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? *Am J Obstet.Gynecol* 2004;191:2010–2015.
- 133)** Draper D, McGregor J, Hall J ve ark.. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1506–1512.
- 134)** Maymon E, Romero R, Pacora P ve ark., Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 914–920..
- 135)** Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Jahnsen B, ve ark., Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 966–969
- 136)** 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

- 137)** Di Naro E, Ghezzi F, Raio L ve ark., C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1072–1079
- 138)** Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, ve ark., Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 812–817.
- 139)** 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;48:263-270
- 140)** Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, ve ark., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515–518.
- 141)** A. Torb´e ve R. Czajka, “Maternal plasma procalcitonin concentrations in Patients with preterm labor and intact membranes—prediction of preterm delivery and admission to-delivery interval,” *Journal of Perinatal Medicine*, 2004;32:332–336.
- 142)** Rebelo I, Carvalho-Guerra F, Pereira-Leite L, Quintanilha A. Lactoferrin as a sensitive blood marker of neutrophil activation in normal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62:189–194.
- 143)** 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.
- 144)** Loukovaara MJ, Alfthan HV, Kurki MT, Hiilesmaa VK, ve ark., Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:26–28.
- 145)** Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, ve ark., Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98:757–762.
- 146)** 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.
- 147)** Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-Reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:176–180.
- 148)** Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, ve ark., A, Rebelo I. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Nov 1;123(1):46-51.

- 149)** Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: An appraisal *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13(3):179-181.
- 150)** Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, ve ark., A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 16: 1515–1528.
- 151)** Baud O, Emilie D, Pelletier E ve ark., Amniotic fluid concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: Histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:72–77