



T.C

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE CRP-ALBÜMİN ORANI VE  
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ PREDİKTİF DEĞERİ**

**DR. KÜBRA MEMNUNE GÜNDOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA.2021**



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE CRP-ALBÜMİN ORANI VE

NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ PREDİKTİF DEĞERİ

DR. KÜBRA MEMNUNE GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. KAZIM GEZGİNÇ

KONYA.2021

## TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli zamanını vermekten hiçbir zaman sakınmayan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Kazım Gezginç'e, mesleki tecrübelerini ve cesaretini içtenlikle aktaran Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu'na ve tüm tecrübelerini, yeteneklerini, tavsiyelerini hiçbir zaman esirgemeyen, gerek meslekî gerek paramedikal konularda desteğini her zaman hissettiğimiz Prof. Dr. Ali Acar'a, ayrıca klinik ana bilim dalı başkanı saygıdeğer Prof. Dr. Hüseyin Görkemli 'ye, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir'e, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin'e, Doktor Öğretim Üyesi Fatma Kılıç'a, Doktor Öğretim Üyesi Jule Eriç Horasanlı 'ya;

İhtisasım boyu mesleki tecrübelerini paylaşmayı ve bu çalışmamın istatistikleri konusunda desteğini esirgemeyen Op. Dr. Mehmet Murat Işıksalan'a

Bu çalışmada katkıları olan, bölümde birlikte görev yaptığım, tecrübelerinden yararlandığım değerli meslektaşlarıma, yardımcı sağlık personeline;

Tıp eğitimim boyunca ve ihtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen, sürekli yanımda olan biricik aileme,

Daima yanımda olup, beni hep destekleyen sevgili eşim Dr. Ali Osman Gündoğan'a ve büyüklü bilgeliği ile bana çok şey öğreten küçük kızım Zeynep Eslem'e;

Minnet ve şükranlarımı sunarım...

Dr. Kübra Memnune Gündoğan

Konya, 2021

**PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE CRP-ALBÜMİN ORANI VE  
NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ PREDİKTİF DEĞERİ, KÜBRA MEMNUNE GÜNDOĞAN,  
UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021**

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada CAO (CRP-albümin oranı), NLO (nötrofil lenfosit oranı), PLO (platelet lenfosit oranı) ile PPRM ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 01.01.2021-01.07.2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne poliklinik veya acil servisten su gelişi şikâyeti ile başvurup 24-37. gebelik haftaları PPRM tanısı konularak doğum yapan ve PPRM olmaksızın spontan erken doğum yapan ek hastalık ve kanama diyatezi bulunmayan ek ilaç kullanımı olmayan olgular dahil edilmiştir. Demografik veriler, tam kan sayım sonuçları, biyokimya ve yenidoğan sonuçları kaydedildi ve karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında demografik özellikler açısından benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Grupların lökosit, nötrofil ve bazofil sayılarında; MPV ve PDW sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ;  $p:0.002$ ). CRP değerleri tek başına anlamlı farklı bulunmuşken ( $p<0.001$ ) albümin değerlerinde ( $p:0.069$ ) tek başına anlamlı farklılık bulunmamıştır. CRP/Albümin oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p<0.001$ ) ve PPRM'u teşhis etme yeteneği, ROC eğrisi analizi kullanılarak değerlendirildiğinde AUC 0,734'dür ( $p<0,001$ ) (Şekil 4). CRP/Albümin oranının duyarlılığı ve özgüllüğü 0.1433'lük bir eşikte sırasıyla %64,81 ve %73,97 olmuştur.  $>0.1433$  olan CRP/Albümin oranı değerleri PPRM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. İki grup neonatal sonuçları karşılaştırıldığında sepsis ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı PPRM grubunda daha sık bulunmuştur ( $p:0.028$  ve  $p:0.024$ ).

**Sonuç:** Bizim çalışmamızda CAO ve NLO PPRM ile ilişkili bulunmuş, literatürün aksine PLO ile ilişki bulunamamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Albümin, CAO, CRP, CRP/Albümin oranı, EMR, Nötrofil/lenfosit oranı, NLO, PLO, Trombosit/lenfosit oranı

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the relationship between CAR (CRP-albumin ratio), NLR (neutrophil lymphocyte ratio), PLR (platelet lymphocyte ratio) and PPRM.

**Method:** This study was carried out between 01.01.2021 and 01.07.2021, who applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Clinic with the complaint of water coming from the outpatient clinic or emergency service and gave birth with the diagnosis of Premature Preterm Rupture Of Membranes at 24-37 weeks of gestation. Cases with spontaneous preterm delivery without Rupture Of Membranes, without comorbidity and bleeding diathesis, and without the use of additional medication were included. Demographic data, complete blood count results, biochemistry and newborn results were recorded and compared.

**Results:** Similar results were obtained between the groups in terms of demographic characteristics. In the leukocyte, neutrophil and basophil counts of the groups; A statistically significant difference was found between MPV and PDW results ( $p < 0.001$ ;  $p: 0.002$ ). While CRP values alone were found to be significantly different ( $p < 0.001$ ), no significant difference was found alone in albumin values ( $p: 0.069$ ). The CRP/Albumin ratio was statistically significant ( $p < 0.001$ ) and the ability to diagnose PPRM was AUC 0.734 ( $p < 0.001$ ) when evaluated using ROC curve analysis (Fig. 4). The sensitivity and specificity of the CRP/Albumin ratio were 64.81% and 73.97%, respectively, at a threshold of 0.1433. CRP/Albumin ratio values  $> 0.1433$  were significantly associated with an increased risk of PPRM. When the neonatal outcomes of the two groups were compared, sepsis and neonatal intensive care unit need were found to be more common in the PPRM group ( $p: 0.028$  and  $p: 0.024$ ).

**Conclusion:** In our study, CAR and NLR were found to be associated with PPRM, unlike the literature, no relationship was found with PLR.

**Key words:** Albumin, CAR, CRP, CRP/Albumin ratio, EMR, Neutrophil/Lymphocyte ratio, NLR, PLR, Platelet/Lymphocyte ratio

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. FETAL MEMBRANLAR.....	4
2.2. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ.....	5
2.2.1. TANIM VE TERMİNOLOJİ.....	5
2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.2.4. ETİYOLOJİ.....	6
2.2.5. KLİNİK BULGULARI.....	9
2.2.6. TANISAL YAKLAŞIM.....	10
2.2.7. MATERNAL VE FETAL KOMPLİKASYONLARI.....	13
2.2.8. PROM VE LATENT PERİYODU ÖNGÖREBİLECEK BELİRTEÇLER .....	15
2.2.9. AYIRICI TANI.....	18
2.2.10.TEDAVİ.....	18
2.3. Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet / Lenfosit Oranı (PLO).....	24

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>29</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>33</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>39</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACOG:</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>AFP:</b>	Alfa- fetoprotein
<b>AFI:</b>	Amniyotik sıvı indeksi
<b>AUC:</b>	Eğri altında kalan alan (Area Under Curve)
<b>C/S:</b>	Sezaryen doğum
<b>CRL:</b>	Crown Rump Length
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>CAO:</b>	CRP-Albümin oranı
<b>CYBH:</b>	Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
<b>EDTA:</b>	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>EMR:</b>	Erken membran rüptürü
<b>FL:</b>	Femur length
<b>Hgb:</b>	Hemoglobin
<b>Ig:</b>	İmmünglobulin
<b>IGF-1:</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin-like Growth Faktör-1)
<b>IGFBP-1:</b>	Protein 1'e Bağlanan İnsülin Benzeri Büyüme Faktör
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>İAİ:</b>	İntraamniyotik inflamasyon
<b>İUGR:</b>	İntrauterin gelişim geriliği
<b>MVC:</b>	Maksimum vertikal cep
<b>NLO:</b>	Nötrofil/lenfosit oranı (neutrophil/lymphocyte ratio)
<b>NSD:</b>	Normal spontan doğum
<b>NST:</b>	Nonstres test
<b>PAMG:</b>	Plasental alpha mikroglobulin

<b>PAMG-1:</b>	Plasental alfa mikroglobülin-1
<b>PCT:</b>	Prokalsitonin
<b>PEMR:</b>	Preterm erken membran rüptürü
<b>PLO:</b>	Platelet-/lenfosit oranı (platelet/ lymphocyte ratio)
<b>PPROM:</b>	Preterm prematür membran rüptürü
<b>RCOG:</b>	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
<b>RDS:</b>	Respiratuar distress sendromu
<b>ROC:</b>	Receiver-Operating Characteristics
<b>SAT:</b>	Son adet tarihi
<b>SD:</b>	Standart sapma (Standard deviation)
<b>SLE:</b>	Sistemik lupus eritematozus
<b>SPSS :</b>	Statistics Programme for Social Scientists
<b>TDA:</b>	Tahmini doğum ağırlığı
<b>TSH:</b>	Thyrotrophin stimulating hormone
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi
<b>YYBÜ:</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
<b>mg/dl:</b>	Miligram/desilitre
<b>g/dl:</b>	Gram/desilitre
<b>ml:</b>	mililitre

## **TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil-1:** pH değişikliği ile renk değiştiren nitrazin kâğıdı

**Şekil-2:** Fern testi

**Şekil-3:** Amnisure Testi

**Şekil 4:** PPRom tanısında CRP-Albümin oranı için ROC analizi

**Şekil 5:** PPRom tanısında CRP için ROC analizi

**Şekil-6:** PPRom tanısında Nötrofil-Lenfosit oranı için ROC analizi

**Tablo 1:** Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 2:** Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

**Tablo 3:** Grupların yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ

Fetal membranların, uterin kasılmalar başlamadan önce gestasyonel yaştan bağımsız olarak, rüptüre olması Prematür (Erken) Membran Rüptürü (PROM); 37. gebelik haftasından önce rüptüre olması ise Preterm Prematür Membran Rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır. PPRÖM tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10 unu komplike eder [1]. Ayrıca spontan preterm doğumların %40'ının da nedenidir [2].

Yenidoğan yoğun bakımı gerektiren prematür doğum ve neonatal komplikasyonların en sık nedeni PPRÖM'dur. PPRÖM nedeni preterm doğumlarda görülen en önemli yenidoğan komplikasyonu respiratuar distress sendromudur (RDS). Yine PPRÖM nedeni preterm doğumlarda nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis ise preterm doğumlarda sık beklenen komplikasyonlardır. Hatta ihmal edilmiş vakalarda maternal komplikasyonlar koryoamnionit sonucu endometrit, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, erişkin tipi respiratuar distress sendromu ve renal yetmezlik gelişebilir [3]. Fetüs PPRÖM'a bağlı morbidite ve mortalite açısından anneden daha fazla risk altındadır [4].

Gestasyonel yaş terme ne kadar yaklaşırsa komplikasyonlar o kadar az görülür. Bu nedenle tedavi yaklaşımını belirleyen en önemli parametrelerden biri gebenin gestasyonel haftasıdır. Gestasyonel yaşa bakılarak tedavi bekle-gör prensibinden, acil doğum planlanmasına kadar geniş tutulur.

PPRÖM'un patognomonik bulgusu servikal kanaldan gelen amniyotik sıvının doğrudan görülmesi veya vajinal fornikse göllenmesidir. PPRÖM'da klinik prezantasyon, vajinadan ani berrak veya soluk sarı bir sıvı akışından vajina içine ya da perine üzerine az miktarda sıvının aralıklı veya sürekli sızmasına ya da sadece perineal ıslaklık hissine kadar değişebilir. Muayene esnasında amniyotik sıvı hemen görünmüyorsa, sıvının servikal os'tan sızıntısının tetiklemesi amacıyla valsalva manevrası için hasta öksürtülebilir ya da fundusa bası yapılabilir. Aktif eylemde olmayan hastalar için, serviks ve vajina muayenesi steril bir spekulum kullanılarak yapılmalıdır. Latent periyodu uzatabilmek ve intrauterin enfeksiyon riskini artırmamak için dijital muayeneden kaçınılmalıdır [1, 5, 6]. PPRÖM'lu hastaların %50-70'inin başvuru anındaki sonografisinde düşük amniyotik sıvı hacmi vardır [7].

Tanısal yaklaşımda plasental alfa mikroglobülin-1 (PAMG-1) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip kullanışı; beş ila on dakikada sonuç vermesi nedeniyle de pratik bir testtir [8].

Tıp ve teknolojideki tüm ilerlemelere rağmen perinatal morbidite ve mortalite nedeni olduğundan PPRM hastaların yönetimi pahalıdır, klinisyenler için önemli bir problem olmaya devam etmektedir [9]. Bir taraftan fetüsün yaşam şansını arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer taraftan PPRM'dan kaynaklanabilecek fetal ve maternal sepsis, fetal distress, kordon prolapsusu, plasenta dekolmanı, gibi ciddi komplikasyonlar unutulmamalıdır [10-12]. Tüm bu nedenlerle erken ve doğru tanı, uygun yönetim ve zamanında müdahale, enfeksiyon için kullanılacak testler, antibiyotik profilaksisi ve süresi, antenatal kortikosteroid verilmesi ve zamanlaması, tokolitik kullanımı ve doğum kararının alınması gibi pek çok faktör uygun ve doğru zamanda yönetilmelidir [13].

Patofizyolojik mekanizması çok spekülatif olsa da PPRM'un etiolojisinde enfeksiyon ve patofizyolojisinde inflamatuvar süreçlerin önemli yer tutar [14]. Endoserviks ve/veya fetal membranların bakteri kolonizasyonuna karşı immün cevabı, fetal membranların lokal olarak zayıflamasına ve PPRM ile sonuçlanabilecek çok sayıda inflamatuvar kaskatın tetiklenmesine neden olabilmektedir [11].

İnflamasyonun PPRM'daki rolü birçok çalışmada değerlendirilmiştir ve çeşitli inflamatuvar belirteçler ile PPRM arasında önemli bir ilişki bildirilmiştir [15-20]. Özellikle alt genital sistemde kolonize olabilen mikroorganizmaların birçoğu, prostaglandin üretimini uyarabilen ve dolayısıyla uterus kontraksiyonlarının başlamasına yol açabilen fosfolipazı üretebilir. Dolayısıyla PPRM'da akut faz reaktanları ve inflamatuvar belirteçler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur Bazı çalışmalarda interlökin-6'nın (IL-6) özellikle koryoamniyonda belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir [18].

CRP (C-reaktif protein) yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle inflamasyonun erken dönemlerinde bir belirteç olarak kullanılabilir. Yine PPRM'lu gebelerde C-reaktif proteinin (CRP) koryoamniyonit ya da intraamniyotik inflamasyonu olanlarda yükseldiğini [19] ve doğuma kadar geçen süreyi (latent periyod) öngörebileceğini gösteren birkaç çalışma yapılmıştır [20]. Literatürde preterm eylem ve koryoamniyon enfeksiyonunun göstergesi olarak CRP'nin kullanılabilirliğini destekleyen ya da çürüten birçok yayın mevcuttur.

Lökosit sayısı enfeksiyöz durumlarda arttığı gibi gebelik, stres, fiziksel aktivite gibi bazı durumlarda da artabilmesi nedeniyle lökosit sayısı preterm eylemde enfeksiyonu gösterme açısından tek başına güvenilir bir test değildir.

Kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik seriler giderek artar ve lenfosit sayıları ise şiddetli apoptoz nedeniyle azalma eğilimindedir. Sonuç olarak, şiddetli kronik inflamatuvar hastalıklarda total kan sayımlarından elde edilen trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi belirteçler etkilenebilir [21]. PLR yaygın olarak bulunan, etkili ve basit bir belirteçtir ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık türü ve maligniteler için öngörücü ve prognostik bir parametre olarak önerilmiştir [22, 23]. Ayrıca gestasyonel diyabetes mellitus, akut apandisit, preeklampsi, tekrarlayan gebelik kaybı ve erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24-27]. PLR ile PPRom varlığı arasındaki ilişki hakkında yetersiz veri bulunmaktadır.

Albüminin birkaç temel fizyolojik işlevi olan kolloid onkotik basıncı koruyan ana proteindir. Yetişkinlerde hipoalbüminemi, intravasküler albümin seviyesinin <3,5 g/dl'nin altında olması ile tanımlanır. Hipoalbüminemi için potansiyel mekanizmalar, azalmış sentez (karaciğer hastalığı, protein malnütrisyonu), artmış doku katabolizması (sepsis), böbrek kaybı (nefrotik sendrom), gastrointestinal kayıp (protein kaybettiren enteropati) veya dağılımdaki değişikliği (sekestrasyon) içerir [28]. Stres yanıtı sırasında C-reaktif protein, fibrinojen ve alfa 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerinin sentezi artarken albümin gibi temel proteinlerin sentezi azalır. TNF salınımına yanıt olarak albümin sentezinin azaldığı, buna karşın akut faz reaktanlarının sentezinin arttığı bilinmektedir. Bu fenomenin bir sonucu olarak albümin, negatif akut faz proteinlerinden biri olarak kabul edilmiştir. İnflamatuvar durumu içeren başka bir mekanizma, endotelial geçirgenliğin artmasına ve albüminin daha fazla transkapiller kaçışına neden olur. Endotoksine yanıt olarak, kapillerlerin albümine karşı geçirgenliği 5 kata kadar artabilir [29].

Literatürde olan tüm çalışmalara rağmen latent periyodu öngörebilecek ve PPRom'da enfeksiyonun ya da koryoamniyonitin erken saptanmasını sağlayacak ideal bir belirteç henüz klinik pratiğe yansımamıştır.

Bu çalışmada amaç PPRom'un etiyolojisinde temel olan inflamasyona bağlı artabileceğini düşündüğümüz son dönemde sıkça araştırılan ve yeni inflamasyon markerları olarak adlandırılan CAR (CRP-albümin oranı), NLO (nötrofil lenfosit oranı), PLO (platelet lenfosit oranı) ile PPRom ilişkisini araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fetal Membranlar

Anne karnında fetüsü saran fetal membranlar, uterus kavitesini döşer ve fetüsü tamamen sarar; içte ve ince amniyon zarı (0,02-0,05 mm) ve dışta ve kalın koryon zarından oluşur.

İmplantasyonun erken evresinde embriyonik hücre kitlesi ile trofoblastlar arasında bir boşluk oluşur. Trofoblastların iç yüzeyini döşeyen bu küçük hücrelere amniyojenik hücreler denir ve amniyotik epitelin öncüsüdürler. Embriyo gelişiminin 7-8. gününde amniyon ilk kez görülebilir hale gelir. Oluştığında küçük bir vezikül olan bu yapı embriyonun dorsal yüzünü kaplayan küçük bir keseye evrilir. Amniyon genişledikçe embriyoyu içerisine alır. Amniyon zarı; tek katlı kübik epitel tabaka, altta yer alan kompakt mezenkimal tabaka ve koryona bitişik spongiöz tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur [2, 3, 30, 31].

Koryon zarı, mezoderm tabakası kökenlidir ve amniyon zarı ile desidua arasında yer alır. Poligonal 2- 10 hücreden meydana gelen tabakalar şeklinde bir hücre dizilimi vardır. İki tabakadan oluşur; dışta retiküler, içte sitotrofoblastik tabaka. İlk gebelik amniyon ve koryon ayrı tabakalardır. Amniyotik kese 14. haftanın sonunda koryon ile birleşene kadar ultrason ile görülebilir. Bu evrede ekstraembriyonik çöлом kapanmış olur. Sonrasında iki membran, kollajenden zengin amniyon rejenerasyonunu sağlayan bir bağ doku tabakasıyla birleşir. Membranlardaki mitotik büyüme 28. gestasyonel haftasına kadar sürer ve bu haftadan sonraki büyüme, gerilmesi sayesinde olur. Serviks kapalı iken zarların membranların rüptüre olması için gerekli olan basınç, servikal dilatasyon 3-4 cm olduğunda rüptüre olmaları için gereken basınçtan azdır [12, 32, 33]. Bu iki membran ile sarılmış olan amniyon sıvısı fetüsün normal işlevleri, somatik büyümesi, kas gelişimi ve hareketleri için uygun ortamı sağlar. Amniyotik sıvı ek olarak fetüsün solunum sisteminin gelişmesini, travmalardan korunmasını ve umbilikal kordonun serbest hareketliliğini sağlar. Oligohidramniyozun fetal deformitelerle ilişkili olması koruyucu görevlerinin ne kadar önemli olduğunu gösterir. Amniyotik sıvı, membranları ve fetüsü assendan yol ile vajen ve serviksten gelebilecek mikroorganizmalardan korur. Membranlar, prostaglandin gibi önemli maddelerin oluşumu için gerekli fosfolipidlerin deposudur [12, 32].

Amniyotik sıvı hacmi 10.haftada yaklaşık 30 ml, 16.haftada 200 ml ve 3.trimesterde 800 ml'dir ve %98'i sudur. Amniyotik sıvının kaynağı maternal plazmadır ve plasentaya hidrostatik ve osmotik güçlerle geçer.

Fetal cildin tam keratanizasyonundan sonra amniyotik sıvı sirkülasyonunu 5 farklı yolak sağlar. En önemli kaynağı fetal idrar ve oral, trakeal, nazal ve pulmoner sıvılardır. Amniyotik sıvı emiliminin ana kaynağı fetal yutmadır. Amniyotik sıvı karbonhidratlar, proteinler, peptidler, lipidler, laktat, pirüvat, elektrolitler, enzimler ve hormonlar içermektedir. Gebelik yaşı ilerledikçe amniyotik sıvı ile birlikte yutulan poliaminler intestinal epitelyal hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunu destekler. Amniyotik sıvı immün sistemin bir parçası olarak da rol oynar. İçerisinde, alfa defensin, laktoferrin, lizozim, bakterisidal permeabilite artırıcı protein, kalprotektin, sekretuar lökosit proteaz inhibitör, psoriazin ve kathelisidin gibi antimikrobiyal maddeler bulunur.

Amniyotik sıvı içerisinde sınırlı miktarda mononükleer fagosit vardır ve nötrofil görülmez. Bu nedenle amniyotik sıvı içerisinde saptanmaları amniyotik enfeksiyonun önemli bir göstergesidir.

## **2.2. Erken Membran Rüptürü**

### **2.2.1. Tanım ve Terminoloji**

**Prematür (Erken) Membran Rüptürü (PROM):** Gestasyonel yaş göz önüne alınmaksızın koryoamniyotik zarların eylem başlamadan önce yırtılarak amniyotik sıvısının gelmesidir.

**Preterm Prematür Membran Rüptürü (PPROM):** 37. gebelik haftasından önce doğum eylemi başlamadan fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi olayıdır.

**Amniyoreksis:** Doğum eyleminin başlamasından bağımsız olarak fetal zarların yırtılarak amniyotik sıvının gelmesi olayıdır.

**Term erken membran rüptürü:** 37. gebelik haftasından sonra doğum eylemi başlamadan fetal zarların açılarak amniyotik sıvının gelmesi olayıdır.

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

**Preterm eylem:** Son adet tarihi kesin olarak bilinen bir gebenin 20.-37. haftalar arasında eyleme girmesi, servikal silinme ve açıklıkta eylem süresince değişiklik olması halidir.

**Preterm doğum:** Preterm eylemi takiben doğumun gerçekleşmesidir. Bebeğin doğum kilosunu esas alındığında tanım kargaşası olmakta ve 2500 gr. altındaki bebekler ele alındığında

gelişme geriliği olan bebeklerde bu gruba girmektedir. 2500'in altında doğan bebeklerin 1/3'ünden fazlası gelişme geriliği olan bebeklerdir.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

PPROM gebeliklerin neredeyse %3 ünü komplike eder [32], bunların yaklaşık %0,5'i <27 hafta, %1'i 27 -34 hafta ve %1'i 34-37 hafta arasındadır [33]. Spontan preterm doğumların %40'ının nedenidir [2]. PPRM ile birlikte maternal morbidite artmaktadır. Koryoamniyonit maternal komplikasyonların en sık nedenidir. Koryoamniyonitin insidansı genel obstetrik popülasyonda %0,5-1,0 arasında iken PPRM olgularında bu insidans %40-70'e kadar çıkmaktadır. Plasenta dekolmanı ise PPRM olan gebeliklerinin %2-5'inde görülmektedir [34]. Ülkemizde PPRM ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma henüz mevcut değildir.

### **2.2.3. Patofizyoloji**

Erken membran rüptürünün patogenezi halen tam olarak netleştirilmemiştir. Fetal membranların güç ve bütünlüğünü sağlayan hücre dışı membran proteinleridir. Bu proteinler kollajen, fibronektin ve lamininlerdir. Matriks metalloproteinaz (MMP) kollajen yıkımını artırır ve membran bütünlüğünü bozar [7]. MMP'ye karşı üretilen doku antikoru ise protein yıkımını önleyerek hücre bütünlüğünün korunmasını sağlar [7, 31]. PPRM'lu gebeliklerde amniyon sıvısında MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 seviyelerinin daha yüksek konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir [35]. Subklinik veya klinik enfeksiyonlar, inflamasyon, mekanik stres, kanama gibi patolojik durumlar MMP ve doku inhibitörleri arasındaki dengeyi bozarak PROM'a neden olan biyokimyasal değişiklikler kaskatını başlatırlar.

### **2.2.4. Etiyoloji**

Etiyolojisinde birçok hipotez söz konusu ve tam olarak aydınlatılamamış olsa da lokal sitokinlerin artması, MMP ve doku inhibitörleri arasındaki dengesizlik, membranların zayıflamasına neden olan kollajenaz ve proteaz aktivitesindeki artışlar, uterus kasılması ve polihidramniyoz gibi faktörler suçlanmıştır [36]. Birden fazla mekanizma da membranların rüptürüne neden olabilir. Önceki gebelikte PPRM öyküsü olması, idrar yolu enfeksiyonu, genital enfeksiyon varlığı, ikinci ve üçüncü trimester kanaması, polihidramniyoz, düşük sosyoekonomik düzey, bağ dokusu hastalıkları, koryoamniyonit varlığı, düşük vücut kitle indeksi PPRM'un sebepleri olarak gösterilmektedir [36, 37].

### **2.2.4.1. Önceki PPRM Öyküsü**

Önceki gebelikte geçirilmiş PPRM öyküsü rekürrens için en önemli ve güçlü risk faktörü olarak gösterilmektedir. Çalışmalar PPRM öyküsü olanların PPRM riskinin olmayanlara kıyasla en az 3 kat arttığını göstermiştir [38].

NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada önceki gebeliğinde PPRM öyküsü olan hastalarda PPRM oranı %13,5 iken, öyküsü olmayan hastalarda bu oran %4,1 saptanmıştır (RR 3,3, 95% CI 2.1-5.2). Bu oranı %32 gibi yüksek olarak bildiren çalışmalarda mevcuttur [39]. PEMR hikayesi olan kadınlar tekrarlayan PEMR veya membran rüptürü olmaksızın preterm doğum için risk altındadırlar[18, 40].

### **2.2.4.2. Genital Enfeksiyonlar**

PPRM'a sebep olarak saptanabilen en sık neden genital sistem enfeksiyonudur. PPRM ve preterm doğumların çoğunda amniyotik sıvıda patojen mikroorganizmaların varlığı gösterilebilmiştir [41].

Aşağıdaki 3 epidemiyolojik değerlendirme en önemli nedeninin enfeksiyon olduğu desteklemektedir:

1. PROM'lu gebelerde amniyotik sıvıda mikroorganizma saptanma oranı, membranları intakt olan gebelere göre anlamlı olarak fazladır.
2. PROM'lu gebelerde histolojik koryoamniyonit saptanma oranı PROM olmayan preterm doğumlara göre fazladır.
3. Alt genital sistem enfeksiyonu kesin saptanmış olan kadınlarda (özellikle bakteriyel vajinozis) PROM frekansı anlamlı olarak yüksektir [31].

İntrauterin enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların yayılımının ise şu yollarla gerçekleştiği düşünülmektedir:

1. Maternal sistemik enfeksiyonların transplasental geçişi,
2. Peritoneal kavitedeki enfeksiyonların salpinklerden retrograd yayılımı,
3. Servikovajinal enfeksiyonların asendan yayılımı [35].

İntrauterin enfeksiyonlar 4 kategoride ele alınabilir: evre 1 bakteriyel vajinozis; evre 2 desidual enfeksiyon; evre 3 amniyotik enfeksiyon; evre 4 fetal sistemik enfeksiyon [42]. Grup

B streptococcus, N. gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia Trachomatis ve Bacteroides türleri, en sık tespit edilen mikroorganizmalar olmuştur [41-43].

Bakterilerin içerdikleri kollajenaz enzimi, membran kollajenaz aktivitesine ve dayanıklılığına etki ederek membran rüptürüne neden olması muhtemeldir. Ayrıca uterin kontraksiyonları başlatacak [44]kapasitesine de sahiptirler. Endoservikal kanal ve/veya fetal membranların bakteriyel invazyonuna bağlı gebenin immün yanıtı ile salgılanan multiple inflamatuvar mediatörler fetal membranlarda zayıflamalara neden olmaktadır [31]. Bu özellikle B grubu streptokoklar, S. Aureus ve Bacteroides türleri için geçerlidir [12, 32, 33].

Membran zedelenmesi ve rüptüründe proteazların rolünün araştırıldığı bir çalışmada proteazların ekzojen veya endojen kaynaklı olabildiği ve membranları zayıflatarak PROM'a neden olduğu düşünülmektedir [6].

Yapılan başka bir çalışmada fetal kord kanında IgA ve IgM seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İmmünglobulinler (Ig) rüptürü takiben 72 saat içinde pik yapmaktadır. Ig'lerin ilk 12 saat içinde pik yapması rüptürden önce de var olan enfeksiyonun göstergesidir [32, 33].

#### **2.2.4.3. Antepartum Kanama:**

Birinci trimesterde karşılaşılan kanamaların PPROM riskinde hafif; fakat istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artışa neden olduğu gösterilmiştir [44]. İlerleyen gebelik haftalarında tekraren görülen kanamalar var ise PPROM riski 3-7 kat artmaktadır [45-47].

#### **2.2.4.4. Sigara**

Sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla PROM ve PPROM riski 2-4 kat artmaktadır [48, 49]. Olumsuz bu etki doza bağımlı olmakta ve günde 10 veya daha fazla sigara içenlerde risk artmaktadır [3]. Sigaranın PPROM'a neden olma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sigaranın vücutta özellikle askorbik asit düzeyini azalttığı bildirilmiştir. İmmün sisteme yönelik olumsuz etkisiyle de enfeksiyonlara karşı yeterli immün cevabın oluşmasında engel olduğu düşünülmektedir [48]. Ayrıca nikotin arterioller vazokonstriksiyona neden olmakta ve desidual iskemi yaratmaktadır [32, 33, 50]. Fakat diğer taraftan sigaranın PPROM ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır [51].

#### **2.2.4.5. Diğer Risk Faktörleri**

PROM ile ilişkili bulunan *N. gonorrhoeae*, B grubu streptokoklar ve anaerob bakteriler vajina pH'ını yükseltirler. Vajinal pH 4.54'ten yüksek olduğunda PROM riskinin pH 4.54 veya daha düşük olduğu duruma göre arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur [7, 52].

Servikal yetmezlik de PPRM risk faktörlerindedir. Servikal yetmezlik varlığında membranların vajinal bakteriler ile teması artmakta ve servikal serklaj yapılanlarda da PPRM ve koryoamniyonit görülme riski artmaktadır [5]. İkinci trimesterde serviks uzunluğunun transvajinal ultrasonografi ile ölçümü 25 mm veya daha kısa olması preterm doğum ve PPRM ile ilişkili bulunmuştur [53].

Beslenme yetersizlikleri ve vücut kitle indeksi (VKİ)  $\leq 19,8$  olması durumunda membran defekti riski artmaktadır [35]. Özellikle kollajen formasyonunun temel yapısını oluşturan askorbik asit yetersizliğinde PPRM sıklığının artmaktadır [33, 39, 50]. Polihidramniyoz, amniyosentez, çoğul gebelik, düşük sosyoekonomik düzey diğer risk faktörleridir [54].

#### **2.2.5. Klinik Bulgular**

Hastaların tipik başvuru şekli, ani başlayan fişkırr tarzda berrak veya soluk sarı renkli bir sıvının vajenden gelmesidir. Sıvı akışı fişkırr tarzda bol miktarda ya da sürekli ve aralıklı şekilde az miktarda olabilmektedir. Bazı hastalarda ise sadece perineal ıslaklık şikâyeti olabilir.

##### **2.2.5.1. Fizik Muayene**

###### **2.2.5.1.1. Vajinal Spekulum Muayenesi**

Servikal os'tan amniyotik sıvının akışının gözlenmesi ve/veya vajende birikmesi EMR açısından patognomoniktir [55]. Muayene steril spekulum ile yapılmalıdır. 24 saati aşkın süredir PROM'u olan ve dijital muayene yapılmış olgularda maternal ve fetal enfeksiyon riskinde önemli oranda artışlar olduğu gösterilmiştir [56]. Bir başka çalışmada dijital muayene yapılan kadınların doğum yapma hızlarının yapılmayanlara göre 5 kat arttığı gösterilmiştir [32]. Herhangi bir obstetrik problem olmayan ve 24 saat içinde doğum yapmayacak hastalarda dijital muayene yapılmamalıdır. Amniyotik sıvının akışının net olarak gözlenemediği durumlarda hastaya valsava yaptırılarak servikal os'tan amniyotik sıvının akışı sağlanabilir. Muayenede servikal dilatasyon ve/veya efasman nadir olsa da fetüs veya kordon da görülebilir.

### 2.2.5.1.2. Ultrasonografi

“Maksimum vertikal cepte (MVC) amniyotik sıvının 2 santimetrenin altında olması veya amniyotik sıvı indeksinin (ASI) 5 santimetre ya da daha az olması (MVC $\leq$ 2 cm veya ASI <5 cm)” oligohidramniyoz olarak tanımlanmaktadır. PPROM’lu gebelerde %50-70 oranında amniyon mayiinin azaldığı saptanabilir [50]. Oligohidramniyozun saptanması PPROM tanısını desteklese da saptanmaması tanıyı ekarte etmez [5]. Randomize prospektif bir çalışmada 290 PPROM tanılı gebenin ultrasonografileri yapılmış, 24-34 haftalar arasında hastaların %67’sinde ASI <5 cm, %47’sinde MVC <2 cm olarak bulunmuştur [57].

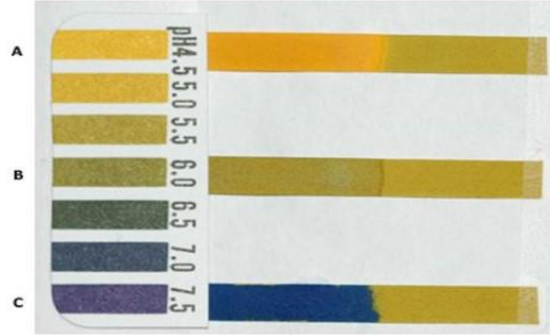
### 2.2.6. TANISAL YAKLAŞIM

Şüpheli durumlarda aşağıda belirtilen tanısal testler kullanılabilir.

#### 2.2.6.1. Vajinal PH

Gebelikte normal vajinal pH 3,8-4,2 aralığındadır. Daha bazik olan amniyon sıvı pH’sı ise 7,1-7,3 aralığındadır [58]. Vajinal pH’nın 6,5’un üzerinde olması tanıyı destekler. Nitrazin kâğıdı ile yapılan bu testin yalancı negatiflik ve pozitiflik oranının %5’in üzerinde olması nedeniyle artık pek kullanılmamaktadır [58, 59].

#### pH of vaginal discharge using nitrazine paper

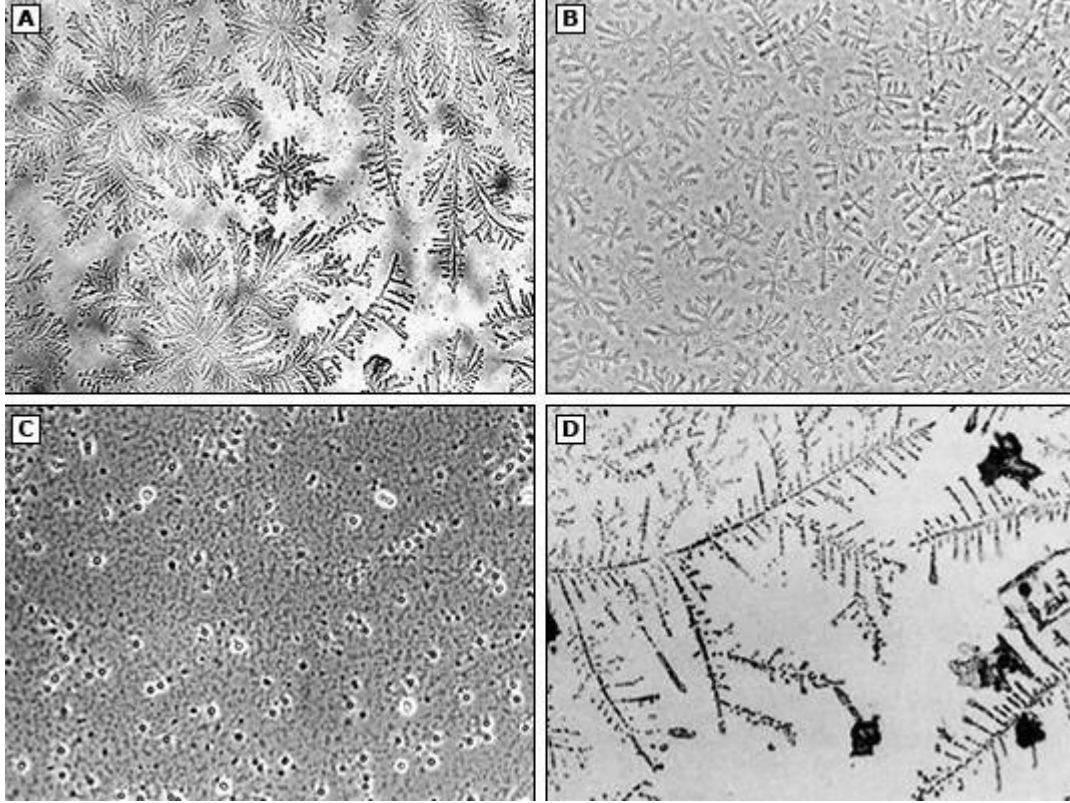


- A) Normal
- B) Bacterial vaginosis
- C) Pregnant woman with premature rupture of membranes.

Şekil-1: pH değişikliği ile renk değiştiren nitrazin kâğıdı

### 2.2.6.2. Ferning (Eğrelti otu) Testi

1946 yılında Papanicalou, servikal mukusun cam bir lam üzerinde kurutulduğunda kristalizasyon gösterdiğini söylemiştir. Kristalizasyon sonrası mukus palmiye yaprağı görünümünü aldığı için bu olay 'palmiye yaprağı fenomeni' ya da 'fern fenomeni' olarak adlandırılmıştır [60]. Örnek vajen arka forniksten alınır ve bir lam üzerine yayılır. 5 dakika kurutulduktan sonra mikroskop ile değerlendirilir. Mikroskopta gözlenen tipik eğrelti otu manzarası (ferning) PROM tanısını destekler [54]. Servikal mukusun yarattığı patern amniyon sıvısından farklı olarak daha kaba, koyu ve geniş, bir paterndir [60]. Yine de servikal mukus yanlış pozitifliğe sebep olabilir. Örnek için alınan amniyotik sıvının yetersiz veya mekonyumlu olması, yoğun kanama ve vajinal akıntılar yanlış negatif sonuç verebilir [61].

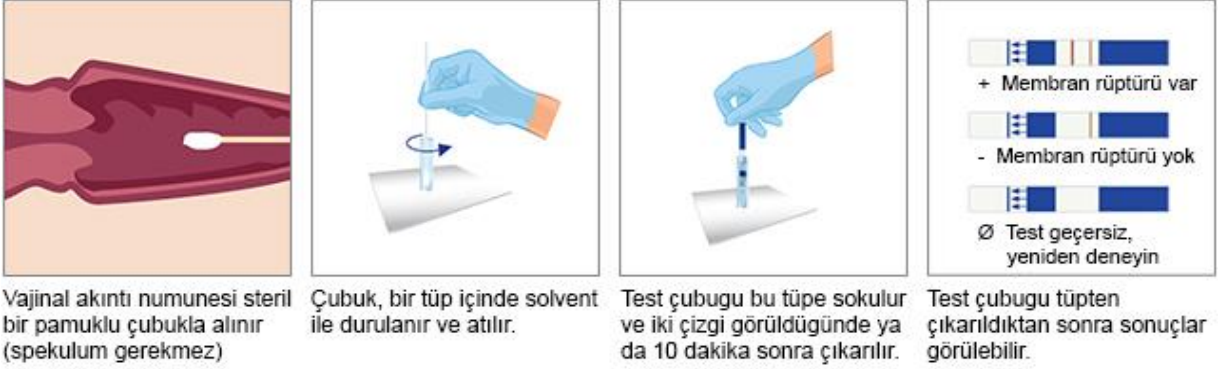


**Şekil-2:** Fern testi (A) Kuru amniyotik sıvı tipik patern. (B, C) Direkt mikroskopik incelemede idrar ve amniyotik sıvı ayırt edilebilir. (B) Amniyotik sıvıda bulunan proteinlere bağlı olarak ferning paterni izlenir. (C) İdrarda bu patern izlenmez. (D) Amniyotik sıvı ferning paterni.

### 2.2.6.3. Plasental Alfa Mikroglobülin-1 (PAMG-1)

Su gelişli şikayetiyle başvuran gebelerin vajinal sıvılarında amniyotik sıvının in vitro tespiti için kullanımı giderek artan immunokromotografi yöntemiyle vajinal sıvıda desidual

hücrelerden sentezlenen PAMG-1'in tespit edildiği "amnisure" olarak da bilinen minimal invaziv ve hızlı bir testtir. Tüm gestasyonel haftalarda kullanılabilirdiği gibi semen, idrar, kan ve vajinal enfeksiyonlardan da etkilenmez. Vajinaya bir dakika boyunca steril bir çubuk yerleştirilir, ardından çubuk çözücü içeren bir şişeye bir dakika boyunca yerleştirilir ve daha sonra AmniSure test şeridi şişeye batırılır. Testin sonucu 5 -10 dakika içinde bir ya da iki çizginin varlığı ile ortaya çıkar. PAMG-1 testinin PROM tanısında duyarlılığı %95-98, özgüllüğü %88- 100 aralığında bildirilmiştir[5, 62, 63].



**Şekil-3:** Amnisure Testi

#### 2.2.6.4. Protein 1'e Bağlanan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGFBP-1)

PROM tanısında şüpheli ve hatalı tanı oranlarını azaltmak için kullanılan amniyotik sıvıda diğer vücut sıvılarına göre daha çok bulunan bir protein olan 'plasental protein 12' (PP12) olarak da adlandırılan IGFBP-1, desidual ve plasental hücreler tarafından salgılanır [64]. Yatak başı kullanım için vajinal sekresyonlarda IGFBP-1'i saptamak amacıyla kolay bir immunokromotografi çubuğu yöntemi (Actim PROM) geliştirilmiştir. Test vajinal salgıların, idrarın, semenin veya az miktarda kanın varlığından etkilenmez. Duyarlılık yüzde 95 ile 100 arasında, özgüllük yüzde 93 ile 98 arasındadır [65-67].

#### 2.2.6.5. ROM Plus Test:

PROM'un tanısı için bir monoklonal/poliklonal kombinasyon antikoru testi ROM Plus testidir. Amniyotik sıvı içinde bulunan iki proteini IGFBP-1(PP12) ve alfa-fetoprotein (AFP)'i tespit eder. Kan miktarı test sonucunu etkilemez. ROM Plus'ın nitrazin veya ferning testine göre daha yüksek duyarlılığa (yüzde 99'a karşı yüzde 85) ve daha düşük özgüllüğe (yüzde 91'e karşı yüzde 98) sahip olduğu gösterilmiştir[64].

Sağlıklı bir gebenin vajen sıvısında bulunmayıp amniyon sıvısında bulunan maddelerden AFP, prolaktin, diaminooksidaz ve fibronektinin vajen sıvısında saptanması membran rüptürü tanısını koydurabilir [32, 60, 68].

## **2.2.7. Maternal ve Fetal Komplikasyonları**

### **2.2.7.1. Maternal Komplikasyonlar**

#### **2.2.7.1.1. Maternal Enfeksiyon**

PROM'un en sık ve önemli komplikasyonu maternal veya fetal enfeksiyondur. Enfeksiyon riski, gestasyonel yaşın azalması ve membranların rüptür süresinin uzaması ile birlikte artar. Maternal enfeksiyonun kliniğe yansıma şekilleri koryoamniyonit, endometrit veya sepsis şeklinde olabilir. Fetal membranların inflamasyonunun histopatolojik bulgusuna koryoamniyonit denir. Koryoamniyonitte klinik tanı, maternal taşikardi, maternal ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), maternal lökositoz ( $>15000$ ), kötü kokulu akıntı varlığı ve/veya uterin hassasiyet ve fetal taşikardi bulgularından iki veya daha fazlasının varlığı ile konulabilir. En sık asendan bakteriyel enfeksiyon neden olsa da hematojen, transplasental, pelvis kaynaklı retrograd, amniyosentez ve koryon villus örnekleme (CVS) gibi medikal prosedürlerin sebep olduğu transuterin işlemler diğer enfeksiyon nedenleridir [69]. Özellikle yenidoğan sepsisi, respiratuar distres, intraventriküler kanama ve serebral palsy; koryoamniyoniti olan anne bebeklerinde daha sık görülmektedir [70]. Membran rüptürünü takiben görülen maternal ateş aksi ispat edilene kadar koryoamniyonit olarak kabul edilir. Sadece maternal lökositoz varlığı koryoamniyonitin tanısı için yeterli bulunmamıştır. Uzamış term PROM olguları da enfeksiyon riski altında olmakla beraber termden uzaklaşıldıkça enfeksiyon riski artar. Latent periyodun uzaması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. İntraamniyotik enfeksiyon postpartum kanama, endometrit, yara yeri enfeksiyonu, pelvik apse gibi cerrahi komplikasyonları da artırır [71]. Nadir de olsa antibiyotik tedavisine rağmen maternal sepsis ve sepsise bağlı anne ölümleri görülebilir. 24.gebelik haftasından sonra oluşan EMR'lerde klinik koryoamniyonit %10-20, postpartum enfeksiyon ise %12 oranında görülür. Fetal viabilite öncesi oluşan midtrimester EMR'lerde ise koryoamniyonit %39, endometrit %14, plasenta dekolmanı %3, postpartum kanama ve plasenta retansiyonu %12 oranında görülmektedir. Nadirde olsa olguların %0,8'inde maternal sepsis riski ve sepsise bağlı anne ölümleri görülebilir.

#### **2.2.7.1.2. Doğum Eyleminin Başlaması**

Membranların rüptüre olduğu gebelik haftası ne kadar küçük ise latent periyot o kadar uzun olur [72]. Termdeki hastalarda membran rüptürünü takip eden 24 saat içinde doğum

eylemine girmeleri %80- 90lara varmaktadır ancak PPROM'da latent dönem daha uzun sürmektedir. 28-34 gebelik haftalarında %50 olguda 24 saat içinde, %80-90 olguda 1 hafta içinde doğum ağrıları başlarken 24-26 gebelik haftalarında ise ancak %50 gebede doğum ağrılarının 1 haftada başladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [73, 74]. Olguların %57-83'ünde 24 saatten uzun, % 15-26'sında 72 saatten uzun, % 19-41'inde 7 gün veya daha uzun latent dönem izlenir. 25-32 haftalar arası gebeliklerin % 33'ünde, 33-34 haftalar arası gebeliklerin % 16'sında, 35- 36 haftalar arası gebeliklerin % 4.5'unda latent dönem 3 günden uzundur [12].

### **2.2.7.1.3. Diğer**

Kordon sarkması nonverteks prezentasyonda %11 gibi çok yüksek bir oranda görülür [75]. İndüksiyona yanıt vermeme ve nonverteks prezentasyonlardaki artış sezaryen oranının artmasına neden olur. Ablasyo plasenta da tüm PROM olguların %4-12'sinde görülür. Ayrıca ablasyon membran rüptüründen önce ya da sonra da oluşabilir. PROM'dan sonra kanama olan durumların %25'inde ablasyon görülmüştür. İntrauterin enfeksiyon ve oligohidramniyoz durumlarında ablasyo plasenta ihtimalinin arttığını gösteren yayınlarda mevcuttur [76].

### **2.2.7.2. Fetal Komplikasyonlar**

#### **2.2.7.2.1. Previabile Fetüste Görülen Komplikasyonlar**

Ülkemizdeki yenidoğan yoğun bakım olanaklarındaki gelişmeler yaşam sınırını 24. gestasyonel haftaya kadar düşürmüştür. Yaşam sınırı 24. gebelik haftasının ve 500 gr'ın altında doğan fetüslerde %10'un altına inmektedir. Şöyle ki 20-24. gebelik haftaları arasında oluşan PPROM'larda postnatal ölüm hızı %50-70, 24-26. gebelik haftaları arasında ise %35-50 olmaktadır. Latent periyodun ve oligohidramniyozun derecesi ile orantılı olarak fetal deformiteler görülebilir. İlk trimesterde meydana gelen PPROM olgularında neonatal sepsis, intrauterin hipoksi, kord kompresyonu, fetal pulmoner hipoplazi, oligohidramniyoza sekonder yüz ve ekstremiteler deformiteleri riski yaklaşık on kat artmıştır[32]. Pulmoner hipoplazi riski ise PROM haftası ile orantılıdır:19.haftada %50, 22.haftada %25 ve 26.haftadan sonra %10'dan az görülmektedir. Bahsi geçen bu komplikasyonlar fetal distres riskini de artırmaktadır.

#### **2.2.7.2.2. Viable /Preterm Fetüste Görülen Komplikasyonlar**

Viabilite 26-29. gebelik haftaları arasında %75 iken, 30. gebelik haftasından itibaren %90'lara çıkmaktadır. Preterm fetüsler latent periyodun uzun olması sayesinde gestasyonel yaşla ilgili komplikasyonlardan korunurken, PPROM ile ilişkili komplikasyonların riski

altındadırlar. İntrauterin enfeksiyon, plasenta dekolmanı, kordon prolapsusu, güven vermeyen fetal testler ve yüksek riskli olması gibi durumlarda acil doğum gerçekleştirilmelidir. Bu komplikasyonların yokluğunda ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) 34. gestasyonel haftadan sonra doğumu önermektedir. 24. gebelik haftasından sonra oluşan PROM'larda yenidoğan enfeksiyonu, pulmoner hipoplazi, nörolojik hasar ve prematürite yaşatılabilirliği ve morbiditeyi etkileyen faktörlerdir. 24-29. gebelik haftaları arasında doğan PPRM'u olmayan olgularda aynı haftalar arası PPRM'u olan preterm doğumlardan 6 kat daha az nörolojik gelişim geriliği görülür. Bu sonuçlarda periventriküler ve intraventriküler hemorajiler ile Konjenital enfeksiyonlar suçlanmaktadır. 33. gebelik haftasından önce olan doğumlardaki mortalite enfeksiyon olan grupta % 33 iken, enfeksiyon olmayan grupta % 17'lere inmektedir. Konjenital enfeksiyon olan olgularda periventriküler lökomalazinin arttırdığı gösterilmiştir. Aynı şekilde enfekte amniyonun perinatal dönemde fetüs tarafından aspirasyonu postnatal pnömoni, respiratuar distres sendromu ve neonatal sepsis ile ilişkilendirilmiştir [77].

### **2.2.7.2.3. Term Fetüste Görülen Komplikasyonlar**

Termde membran rüptürü olan olguların %80'inin ilk 24 saatte, %90'ının ilk 48 saatte spontan doğum ağrıları başlarken, %5 ila 10'unun 72 saat geçmesine rağmen spontan ağrıları başlamaz. Latent faz 24 saati geçtiğinde fetal ve maternal enfeksiyon riskinde, 72 saati aştığında ise perinatal mortalite riskinde büyük oranda artış görülmektedir.

### **2.2.8. PROM ve Latent Periyodu Öngörebilecek Belirteçler**

#### **2.2.8.1. Fibronektin**

Fibronektin, çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenebilen bir glikoproteindir. 3 alt tipi bulunmaktadır: hücresel, plazma ve fetal. Fetal zarlar ve plasentada üretilen desidua ve koryon ara yüzünde bulunan fetal fibronektinin son yapılan çalışmalarda fetal epitel hücrelerinden sentezlenmesine rağmen altta yatan mezenkimal hücrelerde fonksiyon gösterdiği görülmüştür. Fetal fibronektin, kollajenlerin dayanıklılığını azaltan MMP sentezini uyarır ve prostaglandin sentezi ile de uterusun kontraksiyonları ve servikal açılmayı tetiklenir. PPRM'daki enfeksiyonun indüklemesi ile bu yolak upregüle olur. Fibronektinin bulunduğu ara yüzün subklinik enfeksiyon veya inflamasyon, abortus veya uterus kasılmaları gibi faktörlerin etkisiyle bozulması sonucunda servikovajinal sekresyonlara salıverilir [78]. Yapılan çalışmalarda 22-34 haftalık fetal membranları intakt, vajinal kanaması olmayan, servikal dilatasyonu 3 cm'nin altında olan gebelerde servikovajinal fibronektin düzeyi  $\geq 50$  ng/ml

olmasının, 7 gün içinde gerçekleşecek preterm doğumu öngörebildiği gösterilmiştir [79, 80]. Spontan preterm doğumu öngörmeye kullanılabileceğini bildiren çok sayıda çalışma olsa da PROM'u öngörmeye bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildiren bir çalışma henüz mevcut değildir.

### **2.2.8.2. Amniyotik Sıvıda İnterlökin-6 Düzeyi Ölçümü**

Genellikle amniyon sıvısındaki inflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonlarının artmasıyla komplike olan PROM'lu gebeliklerde amniyon sıvısındaki İnterlökin (IL) -6 konsantrasyonlarındaki artış dikkat çekmiştir. Preterm eyleme girdiği saptanan gebelerden amniyosentez ile alınan amniyon sıvı örneklerinde IL-6 düzeyinin  $\geq 11.3$  ng/ml olmasının amniyotik sıvıya mikrobiyal invazyon olduğunu %100 duyarlılık ile göstermiştir [81, 82].

### **2.2.8.3. C- Reaktif Protein**

Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturan CRP; molekül ağırlığı 118.000 dalton olan, 5 subünitten oluşmuş, hepatositler tarafından üretilen bir polipeptittir. İlk kez 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein (CRP)" olarak değerlendirilmiş, daha sonra doku hasarı olan birçok durumda ölçülebilir derecede yüksek düzeylerde üretildiği gösterilmiştir Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir ve tüm koşullarda aynıdır. Böylece plazma konsantrasyonunu etkileyen tek şey sentez hızıdır ve kararlı konsantrasyonlar sergiler. Doku hasarı veya inflamasyonda 24-48 saatte normalin yüzlerce katına çıkabilir. CRP'nin en önemli fonksiyonu patojen mikroorganizmanın fosfokolinine veya konak hücrelerin fosfolipit yapılarına bağlanıp kompleman aktive edici etki göstermektir. Ayrıca CRP nötrofil yüzeylerine bağlanarak bunların endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamasyon bölgesinde lökosit birikmesini azaltmaktadır. Akut inflamatuvar olaylarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve lökositöz sayımına göre daha duyarlı ve güvenilir bir göstergedir. Ayrıca CRP değeri yaştan ve immünolojik durumdan bağımsızdır. Enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıkların bir kısmında (kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit vs.) yükseliş gösterse de inflamatuvar olayların tümünden etkilenmez (ülseratif kolit, sistemik lupus eritematosus). CRP serum plazma düzeyini bazı ilaçlarda etkileyebilmektedir; statinler CRP düzeyini düşürme eğiliminde iken HRT karaciğerde CRP sentezini indükleyerek artırma eğilimindedir [83].

Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur [84, 85]. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır [86]. CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır.

CRP'nin histolojik koryoamniyoniti öngörmede başarısız olduğunu gösteren meta-analizler olsa da birçok ülkede koryoamniyonitin tanısında CRP, non-invazif yöntemlerden biri olarak kullanılmaya devam etmektedir. Amniyotik sıvıya mikroorganizma invazyonu olan PPROM'luların olmayanlara göre daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir [19]. Toplamda 72 PPROM hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada latent periyodu 3 güne kadar olanların CRP düzeyleri, 3 günden uzun olanlara göre belirgin olarak yüksek saptanmış olup multiple değişkenli analizde CRP'nin latent periyodu öngörmede bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir [20].

#### **2.2.8.4. Prokalsitonin**

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan protein yapıda kalsiyum regülatör hormonu olarak bilinen kalsitoninin prekürsörüdür. Tiroidin parafoliküler hücreleri (C hücreleri), akciğer ve bağırsağın nöroendokrin hücreleri tarafından üretilir ve Calc-1 geni tarafından kodlanır. Yarı ömrü 25-30 saat arasındadır.

Sağlıklı bireylerinin kan dolaşımındaki prokalsitonin düzeyi, klinik testlerin saptama sınırının (0,01 µg/L) altındadır[87]. PCT'nin otoimmün hastalıklar, yanıklar, kardiyojenik şok, ciddi travmalar, cerrahi sonrası, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda proinflamatuvar bir uyarana yanıt olarak yükselir fakat viral enfeksiyon, organ transplant rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi diğer inflamasyon tiplerinde artmaz [88, 89]. Ayırıcı tanıda PCT konsantrasyonlarındaki artış miktarı önemlidir. Bakteriyel enfeksiyonlar ve travma sonrası multiorgan yetmezliği durumlarında en yüksek konsantrasyonlar ( $\geq 10$  ng/mL) görülmektedir. 0.5 ng/mL ve 10 ng/mL arası değerler ise sepsisi işaret eder. 0.5 ng/ml'nin altındaki değerlerde lokalize enfeksiyonlar görülebilir ancak sepsis olası değildir görülebilir [90-92]. Cerrahi operasyon sonrası persiste eden yüksek prokalsitonin değerleri, komplike enfeksiyonu göstermede üstün olduğu gibi septik hastanın prognozu ile korelasyonu da CRP'den daha üstündür [93]. Sepsis ve enfeksiyonda PCT'yi CRP'den üstün bulan meta-

analizler olsa da CRP ve PCT kombinasyonunun daha yararlı olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur [94-96].

### **2.2.9. Ayırıcı Tanı**

Vajinal veya perineal ıslaklık PPROM'da tipik başvuru şikâyeti olduğu için buna neden olabilecek sebepler ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Gebelikte daha sık görülen üriner inkontinans, enfeksiyon ile ilişkili-ilişkisiz artan vajinal akıntı ve servikal mukus, terleme diğer sebeplerdir. Amniyotik sıvının karakteristik özellikleri ile de ayırıcı tanı yapılabilir. Parlak şeffaf veya sarı renkte olan amniyotik sıvı idrar ile karıştırılabilir de kokusuz olmasıyla idrardan ayrılabilir. İdrar mesanenin boşaltılmasından sonra kesilirken amniyotik sıvı sürekli veya aralıklı olarak sızar [58]. İdrar pH'sı daha asidik iken amniyotik sıvı pH'sı 7-7,3 aralığındadır [58, 97]. Vajinal akıntı şeffaf veya sarı olursa de çoğu zaman amniyotik sıvıdan ve idrardan çok daha yoğundur [97]. Vajende göllenme şeklinde sıvı birikimi yapmayan perineal terleme ise amniyondan kolayca ayırt edilebilir [97]. Servikal mukus da vajendeki göllenme miktarının azlığıyla amniyon sıvısından ayrılabilir [58].

### **2.2.10. Tedavi**

PROM tedavisinde temel yaklaşım prematür doğumu engellemek için gestasyonel zaman kazanılmaya çalışılırken anne ve fetus için enfeksiyon riskini azaltmaya ve amniyotik sıvı kaybını önlemeye çalışmak üzerine kurulur ve acil doğum ile bekle-gör arasında çok geniş bir yelpaze söz konusudur. Bir taraftan fetusün yaşam şansını arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer taraftan PPROM'dan kaynaklanabilecek fetal ve maternal sepsis, fetal distres, kordon prolapsusu, plasenta dekolmanı, gibi ciddi komplikasyonlar unutulmamalıdır [10-12]. Tedavide öncelikli seçimleri gebelik yaşı, eşlik eden medikal ve obstetrik komplikasyonlar, latent periyot süresi, enfeksiyon, pozitif vajina kültürü, non-reaktif NST, geç deselerasyon, serviks olgunluğu, mekonyum mevcudiyeti ve prezentasyon şekli gibi faktörler etkilemektedir [33]. PROM tanısı kesinleştikten sonra doğumu gerektirecek fetal endikasyonlar içinde en acil olanlar kordon prolapsusu ve kompresyonuna bağlı bradikardi iken, maternal endikasyonlar için ise koryoamniyonittir. Tüm bu nedenlerle erken ve doğru tanı, uygun yönetim ve zamanında müdahale, enfeksiyon için kullanılacak testler, antibiyotik profilaksisi ve süresi, antenatal kortikosteroid verilmesi ve zamanlaması, tokolitik kullanımı ve doğum kararının alınması gibi pek çok faktör uygun ve doğru zamanda yönetilmelidir. Gestasyonel yaş son menstruasyon tarihinden ziyade ilk gebelik tanısı konulan klinik bulguların tarihi baz alınarak hesaplanmalıdır. Femur uzunluğu PROM'dan sonra gelişen

oligohidramniyozun fetal ultrasonografik ölçümlere etkilerinden dolayı en kıymetli ölçümdür [12, 32].

Konservatif veya aktif tedavi seçiminde fetüsün iyi olup olmadığı, intraamniyotik enfeksiyon olup olmadığı araştırılmalıdır.

Koryoamniyonit klinik bir tanıdır ve maternal ateş (38°C ve üzeri), maternal ve fetal taşikardi, lökositoz, uterus hassasiyeti, kötü kokulu veya pürülan vajinal akıntı ile konulur. Koryoamniyonitin erken teşhis ve müdahalesi çok önemlidir maternal mortaliteyi artırdığı gibi fetal prognozu çok kötü etkiler ve neonatal morbidite ve mortaliteyi artırır. İntraamniyotik enfeksiyon varlığı amniyosentez ile araştırılabilir. Amniyotik sıvıda hızlı sonuç veren gram boyama yöntemi kullanımından başka lökosit esteraz, katalaz, lökoatrakan aktivitesi, glikoz, lökosit, sitokinler ve interlökin 6'nın bakıldığı çalışmalar da vardır [98]. Maternal enfeksiyon CRP ve lökosit gibi spesifik olmayan parametreler ile araştırılır [33, 99-102]. Amniyosentez fetal akciğer matürasyonu bakılırken de kullanılır. Ancak 32. gebelik haftasından önce akciğer matüritesi tamamlanmış saptansa bile gestasyonel yaş küçük olduğu için yüksek morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır. Akciğer matürasyon testinin 34. gebelik haftasından sonra yapılması anlamlı değildir [12, 33]. Akciğer matürasyonunu saptamada en kolay yöntemler vajina arka forniksinden elde edilen amniyotik sıvıda fosfotidilgliserol ve lesitin/sfingomiyelin oranına bakılmasıdır ancak amniyon sıvı örneği alınırken oluşacak vajinal kontaminasyon sonucu fosfotidilgliserol testinde yanlış pozitiflik oranı yüksektir [32, 33, 103]. NST kord kompresyonunu değerlendirmek için kullanılabilse de sessiz enfeksiyonda güvenilir olmayabilir ve intrauterin asfiksida fetal iyilik için tek başına yeterli olmadığı saptanmıştır [32].

Fetal biyofizik profil (FBP) fetüsün intrauterin yaşamdaki durumunu tespit etmek için kullanılabilir. EMR mevcudiyetinde fetal kalp hızında artış saptanırken, fetal solunum hareketleri ve amniyon sıvı miktarı azalır. Fetal hareket, tonus ve plasental bulgular ise değişmez. FBP'nin 6 veya altında olması neonatal veya maternal enfeksiyonla kuvvetli ilişkili bulunmuştur [32]. Konservatif tedavi kararı alınan hastalarda FBP 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Ciddi devamlı ve düzelmeyen geç deselerasyon olduğunda doğum kararı tekrar düşünülmelidir [33].

#### **2.2.10.1. Antepartum Tedavi**

Tıptaki, teknoloji ve ilaç sektöründeki tüm ilerlemelere rağmen multiple parametrelerin yönetimini bir arada gerektirdiği için klinisyenler için yönetimi hala sorun olmaya devam

etmektedir. Tedavi yönetiminde öncelikli yaklaşım şekli gestasyonel yaş, eşlik eden medikal ve obstetrik komplikasyonlar, maternal/fetal enfeksiyonun varlığı, eylemin başlayıp başlamaması, servikal olgunlaşma, geç deselerasyon varlığı, mekonyum mevcudiyeti, yenidoğan bakım ünitesinin varlığı ve kalitesi gibi faktörler ile yakından ilişkilidir [33, 104, 105]. Tedavide en önemli karar aşaması, gebeliğin sonlandırılması veya gestasyonel yaş için zaman kazanma açısından kontrollü bir şekilde beklenmesi aşamasıdır.

PPROM tanısından sonra acil doğum gerektiren fetal veya maternal endikasyon varlığından emin olunamamışsa birden fazla tedavi yaklaşımından bahsetmek mümkündür.

Birincisi konservatif tedavi seçeneğidir ve çoğunlukla 26. gebelik haftasından önceki gebelerde ve 28. haftaya kadar uygulanır [52, 106, 107]. 23. gebelik haftasından önceki doğumlarda ölüm oranı günümüz şartlarında bile %100'e yakındır. 23-25. gebelik haftalarında bile mortalite oranı yüksektir. Gebeliğin termine edilmesi 20. gebelik haftasının altındaki PPR0M'lu olgularda en iyi yaklaşım şeklidir.

23. ve 34. haftalar arasında oluşan PPR0M hastalarında uzamış latent periyot yenidoğan prognozunu kötüleştirmez bilakis 34. haftadan önce fetüsün uterus ta kalma zamanının uzatılması gestasyonel yaş ilişkili morbiditede anlamlı bir azalma sağlar [105, 108].

Gebeliğe yarar sağlanmaya çalışılırken intrauterin enfeksiyon, ablasyo plasenta, kordon prolapsusu veya kompresyonu gibi PPR0M ilişkili komplikasyon riskleri ve muhtemel sekellerin unutulmaması ve sık sık değerlendirilmesi gerekir. Komplikasyon görülmemesi halinde, hastaların 34. gebelik haftasına kadar yakından takip edilmeleri uygundur. Erken dönemde PPR0M izlenen çoğu hastanın 34. gebelik haftasında doğumu gerçekleşmektedir. Enfeksiyonu engellemek için antibiyotik tedavisi ve akciğer matürasyonu için steroid ve tokolitik tedavi uygulanmalıdır.

Bahsedilen komplikasyonlardan herhangi birinin varlığında konservatif tedavi riski potansiyel avantajları aşar ve doğumun hızlandırılması klinik olarak uygundur [109].

İkincisi gebelik 32. hafta ve üstü veya tahmini fetal ağırlık 1500-1800 arası veya üstü ise hemen doğum seçeneğidir. Bu tedavi seçeneğinin düşük enfeksiyon riski gibi bir avantajı bulunur fakat gestasyonel zaman kazanımının sağladığı faydalardan yararlanılamaz. Üstelik yüksek sezaryen riski mevcuttur [12, 33].

Üçüncü seçenek ise term gebelikler için söz konusudur. Term PROM'ların yarısında 33 saat, %95'inde ise 94-107 saat içinde spontan doğum gerçekleşmektedir. Aktif doğum eylemi başlayan hastalara aynen diğer term hastalar gibi izlem ve tedavi yapılır. 12-14 saatlik bir latent periyodun ardından eyleme girmeyen hastalara oksitosin veya prostaglandin ile indüksiyon tedavisi önerilir [110]. Fakat yine de, doğum indüksiyonu yapılırken antibiyoterapi verilse de, neonatal sepsis, pnömoni, fetal sinir sistemi hasarı veya ölüm gibi enfeksiyona bağlı risklerin tamamen ekarte edilemeyeceği unutulmamalıdır [69].

#### **2.2.10.1.1. Antenatal Dönemde Kortikosteroid Tedavisi**

23-32 haftalar arasında PPRM ile başvuran ve konservatif takip edilen gebeliklerin tedavilerinde kortikosteroid uygulanmalıdır. 32-34 haftalık gebeliklerde ise eğer akciğer matürasyonu tespit edilememişse kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmaların derlendiği metaanalizlerde PPRM sonrası kortikosteroid uygulanan olgular uygulanmayanlarla kıyaslandığında maternal ve fetal enfeksiyon riskinin artmadığı yenidoğan ölümü, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve neonatal solunum desteği ihtiyacını belirgin olarak azalttığını göstermiştir [111, 112].

Tedavi betametazon 1X12 mg veya deksametazon 4X6 mg iki gün süre ile intramuskuler olarak uygulanır [111]. Maksimum etki doğumun kortikosteroid dozlarının tamamlanmasından en az 24 saat sonra ve 7 gün içinde olması ile elde edilir. Eğer olgunun doğumu 1 hafta içinde gerçekleşmezse akciğer matürasyonu kontrol edilmeli ve gerekirse kortikosteroid dozu tek doz olarak tekrarlanmalıdır [113]. Son dönemdeki çalışmalarda 34. gestasyonel hafta sonrası rutin kortikosteroid kullanımının fayda sağlayabileceği sonucuna varılmış olsa da [114] 34. haftadan sonraki PPRM olgularında steroid uygulaması American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından önerilmemektedir [32, 33, 103].

### **2.2.10.1.2. Enfeksiyon Taraması ve Grup-B streptokok (GBS) Profilaksisi**

Özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) açısından risk faktörüne (daha önce CYBH öyküsü, çoklu cinsel partner, şüpheli cinsel ilişki vs.) sahip gebeler CYBH (HIV, sifilis, gonore, klamidy, hepatitler) ve GBS açısından taranmalıdır.

GBS testi pozitif olan veya doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda profilaktik tedavi başlanması en uygundur. Tedavi ampisilin 4x2 gram intravenöz olarak iki gün süre ile ve tek doz azitromisin 1 gram oral şeklinde uygulanır. Tedaviye IV ampisilin ardından amoksisilin 2x875 mg oral olarak 7 gün süre ile devam edilir. Kültür sonucu pozitif sonuçlanan hastalarda doğum sırasında da profilaktik tedaviye devam edilmelidir [115].

### **2.2.10.1.3. Antibiyotik Profilaksisi**

Enfeksiyon PPRM olgularında neden veya sonuç olabilir. Bu nedenle membran rüptürü olgularında antibiyotik tedavisi subklinik enfeksiyonların gelişimini önlemek ve tedavi etmek, gebelik süresini mümkün olduğunca uzatmak, enfeksiyona bağlı morbiditeyi en aza indirmek, neonatal enfeksiyonları önlemek ve gestasyonel yaşa bağlı morbiditeyi azaltmak amaçlı uygulanır[69].

Ayrıca PPRM'da kortikosteroid uygulaması ile artan maternal ve fetal enfeksiyon oranı profilaktik antibiyotik kullanımı ile kısmen önlenebilir.

Tedavi rejimi olarak azitromisin 1 gram oral tek doz ve ampisilin 2 gram 6 saatte bir 48 saat süre ile intravenöz olarak ya da eritromisin 250 mg 6 saatte bir verildikten sonra idame dozu 5 gün boyunca amoksisilin 250 mg 8 saatte bir veya eritromisin 333mg 8 saatte bir şeklinde uygulanır. Tedavi bittikten sonra gebeliğin devam ettiği olgularda supresyonu etkisi 3 hafta daha devam etmektedir [69].

Penisilin allerjisi olanlarda ise tedavi azitromisin 1 g tek doz, iki gün süre ile klindamisin 900 mg 8 saatte bir IV, gentamisin 5mg/kg'den 24 saatte bir IV iki doz başlanıp ardından 5 gün süre ile klindamisin 300 mg 3x1 oral şeklinde uygulanmaktadır [116].

Bilinen GBS taşıyıcısı ve riskli grupta olduğu bilinen olgular önceki antibiyotiğe bakılmaksızın dikey bulaşı önlemek için intrapartum profilaksi uygulanmalıdır. Erken doğum tehdidi olan ve son 5 hafta içerisinde yapılmış negatif GBS perineal kültürü bulunmayan her gebeye GBS profilaksisi endikedir [70]. Doğumdan en az 4 saat önce penisilin intravenöz uygulanması tedavi seçeneklerindedir. GBS için penisilin direnci kanıtlanmış değildir, ancak

eritromisin ve klindamisin için %15-20 gibi direnç oranları gösterilmiştir [113]. Koryoamniyonit tanısı alan gebeler ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almalıdır.

Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) PPROM tanısı kesinleştikten sonra 10 gün süre ile eritromisin tedavisini önermektedir [65]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ise 34 hafta altındaki PPROM olgularında 7 gün süre ile ampisilin ve eritromisinin verilmesini, ardından izlem süresi boyunca oral amoksisilin tedavisi verilmesini önermektedir [36].

#### **2.2.10.1.4. Tokoliz**

Tokolizin PPROM tedavisindeki yeri sınırlıdır ve rutin kullanımı beklenen bir uygulama olarak değildir. Kortikosteroid tedavisinin etkin olabilmesi için ihtiyaç duyulan 48 saatlik latent periyodu sağlayabilmek için uygulamak gerekebilmektedir. Tokolitik kullanımı 48 saati geçmemelidir. Tokolitiklerin kullanımı kontraksiyonları baskımlarken, subklinik intrauterin enfeksiyon semptomlarını da maskeleyebilmektedir. Ayrıca ileri doğum eyleminde olan (>4 cm dilatasyon), koryoamniyonit tespit edilen ve non-reaktif NST, ablasyo plasenta ve belirgin kord prolapsusu gibi acil doğum endikasyonu olan hastalarda tokoliz kontrendikedir [117]. Tokolitik tedavisi 34 haftadan önce doğum riskini azaltırken koryoamniyonit riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise perinatal morbidite ve mortalite üzerine belirgin etkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak PPROM olgularında tokolitik kullanımı kâr-zarar açısından tartışmalı bir konudur [118].

24. haftadan küçük gebeliklerde kortikosteroid, tokoliz ve magnezyum infüzyonu önerilmez. Membran rüptürünün onarımını sağlayabilmek için seri amniyofüzyon, membranda tıkaç oluşturan gelfoam uygulaması ya da platelet-fibrin kriyopresipitat verilmesi gibi çeşitli yöntemler denenmiştir [119].

#### **2.2.10.2. Doğuma Hazırlık ve Doğum Kararının Belirlenmesi**

34. gebelik haftasından erken PPROM'lu hastalarda koryoamniyonit, ablasyon, kord prolapsusu gibi acil doğum gerektiren komplikasyonlar yoksa kortikosteroid, antibiyotik profilaksisi ve/veya 48 saatlik tokoliz ile doğum geciktirilmeye ve zaman kazanılmaya çalışılır. 34 haftalık PPROM olgularında ise doğumun hemen başlatılması ile sürecin takip edilmesinin getirdiği avantajlar ve dezavantajlar hasta ile konuşulmalı ve karar birlikte verilmelidir. RCOG, 24. gebelik haftasından sonra gelişen PPROM'larda bir kontrendikasyon söz konusu değilse erken doğum yerine 37. gebelik haftasına kadar ekspektan yaklaşımın hastalara

önerilebileceğini söylemektedir [120]. ACOG ise, 24. haftadan sonra membran rüptürü olan gebeliklerde 34. haftaya kadar beklemeyi, 34 0/7 hafta itibari ile doğum indüksiyonunun başlanmasını önermektedir. PPROM gebeliklerde 34. haftadan sonra ekspektan yaklaşım oligohidramniyoz, koryoamniyonit, uzamış membran rüptürü riski nedeni ile kötü neonatal sonuçlar için risk faktörüdür [121]. Grup B streptokok kolonizasyonu söz konusu ise 34. gebelik haftasında doğum planlanmalıdır. Doğumun zamanı hasta ile ayrıca görüşülerek klinik durum göz önüne alınarak bireysel olarak planlanmalıdır.

### **2.2.10.3. Doğum Şekli**

Doğum şekli herhangi bir kontrendikasyon olmaması halinde normal indüksiyonla veya spontan vajinal yolla olmalıdır [122]. Sezaryen ile doğum klasik sezaryen endikasyonları mevcutsa düşünülmelidir. Oksitosin ve prostaglandin ile indüksiyon PPROM gebeliklerde öncelikle düşünülmesi gereken iki indüksiyon yöntemi olmalıdır. Transservikal balon kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [123]. Randomize kontrollü bir çalışmada term ya da terme yakın PROM gebelerde transservikal balon ve oksitosinin beraber kullanımı ile oksitosinin tek başına kullanımı karşılaştırılmış, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, Apgar skoru, indüksiyon başlangıcından doğum başlangıcına kadar geçen süre ve doğum şekli açısından bir fark gösterilememişse de transservikal balon ve oksitosinin beraber kullanıldığı grupta koryoamniyonit ve postpartum hemoraji riski iki kat daha yüksek bulunmuştur [124]. Transservikal balonun kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Doğuma karar verilen gebenin servikal muayenesi yapılarak Bishop skoru hesaplanır ve Bishop skoru 6 veya üzerindeyse indüksiyon için oksitosin başlanabilir. Bishop skoru 6' dan küçükse servikal olgunlaşma için misoprostol başlanabilir. Misoprostol ile oksitosinin karşılaştırıldığı bir metaanalizde ilk 12-24 saatlik süre zarfında vajinal doğum oranlarında belirgin bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır [125]. Yaşam sınırında ise sezaryen tartışmalı bir konudur çünkü çok küçük fetüslerde (500 gr-700gr) sezaryen ile doğanların neonatal mortalite oranları vajinal doğum ile doğanların yaklaşık yarısı kadardır [75, 126].

### **2.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) Ve Platelet/ Lenfosit Oranı (PLO)**

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır [127, 128]. Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimler salgırlar [129-131]. Nötrofillerin savunmada ürettiği antimikrobiyal ajanlar dışında birçok sitokin, kemokin ve büyüme

faktörünün sentezinden sorumlu olduğu bulunmuştur [132]. Nötrofiller gibi trombositlerde inflamasyonun başlangıcındaki sitokinlerin salgısını artırır ve artan sitokinler yeni nötrofil ve trombosit sentezini artırarak inflamasyonun artışına katkı sağlar. İnflamatuar yanıt sırasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. Bu nedenle nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar 31 yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. Platelet/lenfosit oranı değeri de NLO gibi kronik inflamasyonu gösteren ucuz, kolay hesaplanabilen ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar bir belirteçtir. Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen bu NLO ve PLO değerleri birçok hastalıkta çalışılmıştır. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assesment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Yüksek NLO ve PLO değerlerinin artmış inflamasyonu gösterdiği, diyabetik hastalarda kötüleşen renal fonksiyonlarla, malignitesi olan hastalarda artmış mortaliteyle ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda kötü prognoz ile ilişkili oldukları bildirilmiştir. Yüksek NLO değerindeki artmış nötrofil sayısı artmış inflamasyona, düşük lenfosit sayısı ise genel sağlık durumundaki bozukluğa, fizyolojik stres nedeniyle artan kortizol seviyelerine ve artmış apoptoza bağlıdır. NLO ve PLO indeksleri akut koroner sendrom, ülseratif kolit, diyabet, obstrüktif uyku apnesi ve inflamatuvar aktivitenin baskın olduğu Sjögren, sistemik lupus eritematosus gibi hastalıkların prognostik takibinde anlamlı bulunmuştur [133-136]. Yine NLO'nun kolorektal ve over kanserinde sağkalım üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir [137]. Preeklampside ise NLO ve PLO ile ilgili az sayıdaki çalışma olup sonuçları çelişkilidir. Azab ve arkadaşlarının non-ST elevasyon miyokard infarktüsü hastalarda yaptıkları çalışmada PLO değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığı ve PLO değeri>176 olan hastalarda ikili antitrombosit tedavinin tekli tedaviye göre mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [138]. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada inflamasyon göstergesi olarak PLO değerinin NLO değerinden daha değerli olduğu ve PLO değerinin önemli bir inflamasyon göstergesi olduğu vurgulanmıştır [139].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif gözlemsel çalışmanın örneklemini Ocak 2021 Temmuz 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne poliklinik veya acil servisten su geliş şikâyeti ile başvurup PPRM tanısı konulan 143 gebe oluşturmaktadır. Kontrol grubunu ise spontan preterm doğumu başlayan ve PPRM tanısı olmayan 108 gebe oluşturmaktadır.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu 08.01.2021 tarih 2021/2996 sayılı onayı (Ek-1) takiben başlatılan çalışmada, çalışmaya katılan gebelerin hepsi çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı gönüllü onay formu ile onamları alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesinin son ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

Gebeliğin 24-37 gebelik haftaları arasında tanımlandığı şekilde teşhis edilen ve tam kan örnekleri ve diğer klinik perinatal bulguları kaydetmeye uygun olan PPRM'lu olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın dışında tutulma kriterleri ise; maternal sistemik hastalık, hematolojik hastalık, malignite, otoimmün hastalık, enfeksiyon veya akut ateşli hastalık, gestasyonel diyabetes mellitus ve preeklampsi gibi gebeliğin herhangi bir inflamatuvar hastalığı, şiddetli anemi (hgb<10 g/dL), fetal kromozomal hastalık, intrauterin gelişme geriliği ve ölü fetüs durumları, herhangi bir invaziv prosedür uygulanmış gebeler (amniyosentez vs.), sigara veya alkol kullanımı olan ve steroid içeren veya lipid profilini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan gebeler olarak belirlenmiştir.

Hastaların gebelik haftaları son adet tarihlerine göre Naegele formülü kullanılarak hesaplandı. İlk trimester ultrasonografi ölçümünde yapılan baş ile popo mesafesi uzunluğu (crown-rump length, CRL) ölçümüne göre de teyit edilmiştir göre gebelik haftası son adet tarihine göre olan gebelik haftasıyla karşılaştırıldı. Aralarında 7 günden fazla fark varsa son adet tarihi ultrasonografiyle ölçülen tarihe göre değiştirildi ve son adet tarihi olarak kabul edildi.

Yaş, gebelik haftası, gravida, parite, doğum şekli, doğum ağırlığı, APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) kabul oranı, neonatal sepsis varlığı ve gelişimi, respiratuar distres sendromu (RDS) varlığı ve gelişimi kaydedildi. Bunun yanında hastaların başvuru anında maternal antekubital venden alınan kan örneklerinden çalışılan rutin tam kan

sayımları ve biyokimya kan sonuçları tam bir seri olarak eksiksiz kaydedildi. Tüm biyokimyasal parametreler aynı serum örneğinden analiz edildi. Tam kan sayımı, Otomatik Kan Hücresi Analizörü (Pentra 120 Retik Hematoloji Analiz Cihazı, ABX, Montpellier, Fransa) kullanılarak test edildi. Biyokimyasal parametreler Otomatik Biyokimyasal Analiz Cihazı 7600-120 (Hitachi High Technologies, Japonya) tarafından belirlendi.

Araştırmada maternal venöz kan örnekleri hastanın ilk başvuru anında alınmıştır. Maternal tam kan sayımı, HDL, CRP ve albümin düzeyini ölçmek amacıyla gebelerden alınan kan numuneleri, vacutainer aracılığıyla antekubital venden steril şartlarda alınmıştır.

Periferik kan örneklerinden tam kan sayımı ile lenfosit, nötrofil, eozinofil, monosit, platelet, MPV, PDW, RDW değerleri elde edildi. MHO, mutlak monosit sayısı HDL-c seviyesine; NLO, nötrofil sayısı lenfosit sayısına; PLO, platelet sayısı lenfosit sayısına; LMO, lenfosit sayısı monosit sayısına; ELO, eozinofil sayısı lenfosit sayısına; MPO, MPV değerinin platelet sayısına; RPO, RDW değerinin platelet sayısına; CAO, CRP seviyesi HDL seviyesine bölünmesi ile hesaplandı.

Kontrol grubundaki erken membran rüptürünün ekarte edildiği preterm eylem tanısı almış 100 gönüllü gebe PPRM grubundaki gönüllülere paralel olacak şekilde benzer yaş, gebelik haftası ve benzer vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerine sahip, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı gebeler arasından seçilmiştir. CRP seviyelerinin, endotel hasarının eşlik ettiği durumlardan ve enfeksiyöz inflamatuvar hadiselerden etkilendiği bilindiğinden, kontrol grubuna dahil edilen gebelerin endotel hasarına sebep olabilecek bir morbiditesinin olmaması göz önüne alınarak rastgele 100 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

PPROM grubu, kliniğimize vajinal sıvı drenajı, perineal ıslaklık nedeniyle başvurmuş, steril spekulum muayenesinde aktif su gelişi veya göllenme izlenen, turnusol testi veya PAMG-1 tayinine dayanan Amnisure™ kiti testi pozitif olan 143 gebe erken membran rüptürü tanısı olarak hasta grubu olarak belirlenmiştir.

EMR tanısı kesinleşmiş ve kliniğimize yatırılmış olguların tümüne antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 34. gebelik haftasından küçük olan olguların hepsine antenatal kortikosteroid (betametazon, 12mg intramuskuler, 24 saat ara ile 2 doz) uygulanmıştır.

Hospitalize edilmiş olan hastaların tümüne 4 saat arayla vital bulgu, günlük NST ve biyofizik profil takibi yapılmış; haftada iki kez tam kan sayımı, C-reaktif protein ve

prokalsitonin düzeylerine bakılmıştır. Olguların hepsi enfeksiyon açısından günlük olarak klinik muayene edilerek uterin hassasiyet ve iritabilite, kokulu ve pürülan vajinal akıntı, 38°C ve üstünde ateş, dakikada 120 atım ve üzerinde maternal taşikardi ve 160 atım/dk'nın üzerinde fetal taşikardi bulgularına dikkat edilerek değerlendirilmiştir.

### **İstatistiki analiz**

İstatistiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) ile analiz edildi. Sürekli ve kategorik değişkenler medyan, ortalama  $\pm$  standart sapma veya sayı (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Student T testi ile karşılaştırırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verileri değerlendirmek için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi 0.05 altı olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastalar preterm prematür membran rüptürü varlığına göre PPRM ve kontrol gruplarına ayrılmıştır. PPRM grubu 24-37. gestasyonel haftalar arası membran rüptürü olan 143 hastayı, kontrol grubu ise 24-37. gestasyonel haftalar arası membran rüptürü olmaksızın spontan preterm doğum yapan 108 hastayı içermektedir.

Hastaların temel demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, gestasyonel yaş açısından benzer sonuçlara ulaşılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). İki grupta yaş ortalaması birbirine benzerlik göstermekle beraber PPRM grubunda  $28.3 \pm 5.4$  kontrol grubunda ise  $28.6 \pm 5.4$  idi ( $p=0.881$ ). Yine iki grupta gestasyonel yaş ortalaması benzerlik göstermiş PPRM grubunda  $33.8 \pm 3.1$  kontrol grubunda ise  $34.8 \pm 1.1$  idi ( $p=0.916$ ). Gravida ve parite sayılarındaki ortalama değerler benzer olup iki grup için sırasıyla şöyle idi,  $2.0(1.0-4.0)$ ;  $1(0-2)$  ( $p=0.888$ ) ve  $2.0(1.0-4.0)$ ;  $1(0-1)$  ( $p=0.912$ ).

	PPROM grup(n:143)	Kontrol grup (n:108)	P değeri
Yaş (yıl)	$28.3 \pm 5.4$	$28.6 \pm 5.4$	0.881 <sup>a</sup>
Gestasyonel yaş (hafta)	$33.8 \pm 3.1$	$34.8 \pm 1.1$	0.916 <sup>a</sup>
Gravida (sayı)	2.0(1.0- 4.0)	2.0(1.0, 3.5)	0.888 <sup>b</sup>
Parite (sayı)	1(0-2)	1(0-1)	0.912 <sup>b</sup>
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (%25, %75 çeyrekler arası aralık) veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. P değerleri Student T-Testi <sup>a</sup> , Mann Whitney U testi <sup>b</sup> ve Ki -Kare testi <sup>c</sup> ile belirlenmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font ile gösterilmiştir.			
PPROM: Preterm Premature Rupture of Membranes; n: sayı			

**Tablo 1.** Grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Grupların lökosit, nötrofil ve bazofil sayılarında anlamlı fark gözlenirken ( $p<0.001$ ) lenfosit, monosit ve eozinofil sayımları tek başlarına anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla  $p:0.510$ ;  $p:0.154$  ve  $p:0.056$ ).

MPV (Mean Platelet Volume) ( $10.4 (9.8-12.0)$ -  $11.0 (10.3-12.0)$ - $p:0.002$ ) ve PDW (platelet distribution width) ( $15.4 \pm 1.8$ -  $14.2 \pm 2.3$ - $p:0.002$ ) gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur. Gruplar arası CRP değerleri anlamlı fark gösterirken ( $7.9(3.6-12.6)$ - $3.3(2.0-5.4)$ - $p<0.001$ ) albümin değeri ( $37.5(33.4-40.5)$ - $3.3(2.0-5.4)$ - $p:0.069$ ) tek başına anlamlı fark bulunamamıştır.

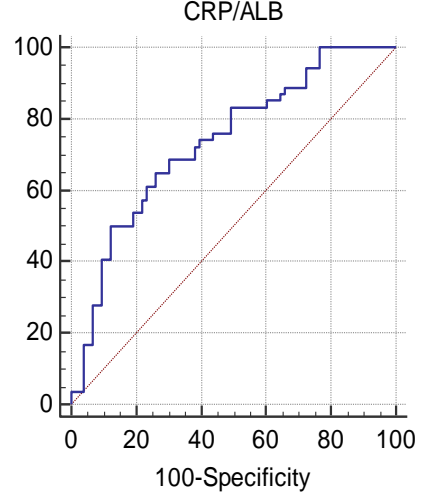
Yeni inflamatuvar parametrelerin prediktif değerlerini araştıran benzer çalışmalarda anlamlı bulunan monosit / HDL-c (high density lipoprotein-cholesterol) oranı bizim çalışmamızda istatikselsel olarak anlamsız bulunmuştur (9.9(7.3-13.5)- 9.4(6.6-12.0)-p:0.285). Yine benzer çalışmalarda anlamlı bulunan nötrofil/lenfosit oranı bizim çalışmamızda da istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur (4.6 (3.5-7.2)-4.1(3.7-5.2)-p<0.001). Eozinofil/lenfosit oranı da anlamlı istatikselsel fark bulunmuştur (0.033(0.0151-0.4639)- 0.029(0.1869-0.0427)- p:0.034).

	<b>PPROM grup(n:143)</b>	<b>Kontrol grup (n:108)</b>	<b>P değeri</b>
Lökosit (WBC)	11550.0 (10375.0-13965.0)	10300.0(8790.0-11500.0)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Nötrofil	8665.0(7800-10757)	7550(6565-8900)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Lenfosit	1795.0(1375.0-2420.0)	1750(1460-2330)	0.510 <sup>b</sup>
Monosit	650.0(500.0-860.0)	580.0(485.0-755.0)	0.154 <sup>b</sup>
Eozinofil	60.0(30.0-102.0)	60.0(35.0-80.0)	0.056 <sup>b</sup>
Bazofil	20.0(10.0-30.0)	20 (20.0-30.0)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
RDW	14.4(13.3-15.6)	14.0(13.4-15.9)	0.181 <sup>b</sup>
Platelet (Trombosit)	245158±63864	228931±68622	0.655 <sup>a</sup>
MPV	10.4 (9.8-12.0)	11.0 (10.3-12.0)	<b>0.002<sup>b</sup></b>
PDW	15.4±1.8	14.2±2.3	<b>0.002<sup>a</sup></b>
Albmin	37.5(33.4-40.5)	38.8(36.4-40.4)	0.069 <sup>b</sup>
CRP	7.9(3.6-12.6)	3.3(2.0-5.4)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
HDL	66.3±15.0	66.8±14.2	<b>0.471<sup>a</sup></b>
Monosit/HDL	9.9(7.3-13.5)	9.4(6.6-12.0)	0.285 <sup>b</sup>
<b>Ntrofil/Lenfosit</b>	<b>4.6 (3.5-7.2)</b>	<b>4.1 (3.7-5.2)</b>	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Lenfosit/Monosit	3.0±1.2	3.2±1.0	0.685 <sup>a</sup>
<b>Platelet/Lenfosit</b>	<b>133.2(105.4-163.9)</b>	<b>117.7(100.2-143.0)</b>	<b>0.121<sup>b</sup></b>
Eozinofil/Lenfosit	0.033(0.0151-0.4639)	0.029(0.1869-0.0427)	<b>0.034<sup>b</sup></b>
RDW/Platelet	0.0000619(0.0000491-0.0000740)	0.0000600(0.0000500-0.0000800)	0.555 <sup>b</sup>
MPV/Platelet	0.00004148(0.00003507-0.00005476)	0.00004800(0.00003900-0.00006700)	0.158 <sup>b</sup>
<b>CRP/Albümin</b>	<b>0.18850(0.09003-0.34868)</b>	<b>0.80097(0.05601-0.14917)</b>	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (%25, %75 çeyrekler arası aralık) veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. P değerleri Student T-Testi <sup>a</sup> , Mann Whitney U testi <sup>b</sup> ve Ki -Kare testi <sup>c</sup> ile belirlenmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font ile gösterilmiştir.			
WBC: White Blood Cell; RDW: Red Cell Distribution Width; MPV: Mean Platelet Volume; PDW: platelet distribution width; CRP: C-Reactive Protein; HDL: High Density Lipoprotein			

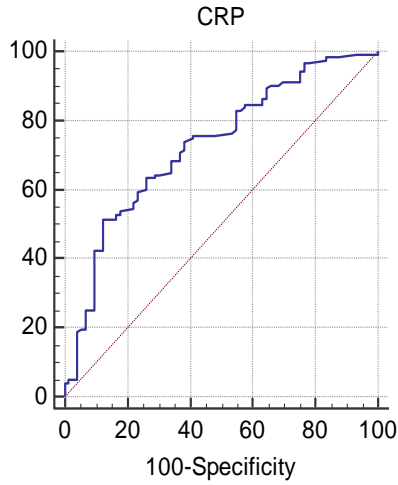
**Tablo 2.** Grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

CRP/albumin oranı için bizim çalışmamızda anlamlı istatistiksel fark gözlenmiştir (0.18850(0.09003-0.34868)- 0.80097(0.05601-0.14917)-p<0.001)

CRP/Albumin oranının PPROM'u teşhis etme yeteneği, ROC eğrisi analizi kullanılarak değerlendirildi. CRP/Albumin oranı için AUC 0,734'dür (p<0,001) (Şekil 4). CRP/Albumin oranının duyarlılığı ve özgüllüğü 0.1433'lük bir eşikte sırasıyla %64,81 ve %73,97 olmuştur. >0.1433 olan CRP/Albumin oranı değerleri PPROM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkiliydi.



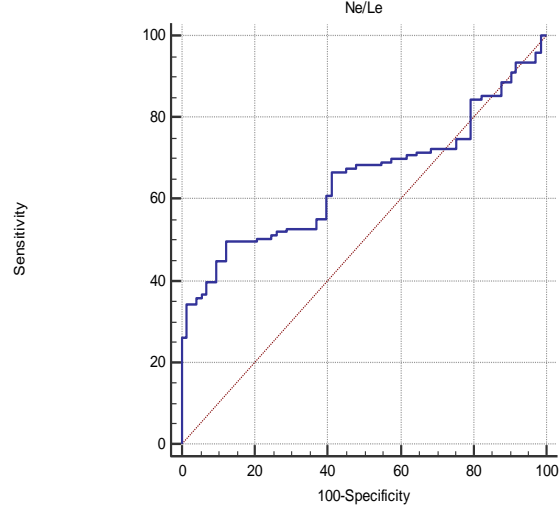
Şekil 4: PPROM tanısında CAO için ROC analizi



CRP'nin tek başına PPROM'u teşhis etme yeteneği, ROC eğrisi analizi kullanılarak değerlendirildi. CRP için AUC 0,728'dir (p<0,001) (Şekil 5). CRP nin PPROM tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü 0.1433'lük bir eşikte sırasıyla %51,22 ve %87,62 olmuştur. >7.2 olan CRP değerleri PPROM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.

Şekil 5: PPROM tanısında CRP için ROC analizi

Nötrofil/Lenfosit oranının PPROM'u teşhis etme yeteneği, ROC eğrisi analizi kullanılarak değerlendirildi. Nötrofil/Lenfosit oranı için AUC 0,650'dür ( $p < 0,001$ ) (Şekil-6). NLO duyarlılığı ve özgüllüğü 5,3937'lik bir eşikte sırasıyla %49,59 ve %87,67 olmuştur.  $>5,3937$  olan Nötrofil/Lenfosit oranı değerleri PPROM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkiliydi bulundu.



Şekil-6: PPROM tanısında NLO için ROC analizi

Yaptığımız bivariate korelasyon analizinde CAO ile NLO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.302$ ,  $p=0.001$ ).

	PPROM grup(n:143)	Kontrol grup (n:108)	P değeri
Doğum ağırlığı (gram)	2045.6±1066	2458.4±816.8	0.118 <sup>a</sup>
APGAR skor (1. dk.)	6.7±1.8	7.1±1.5	0.284 <sup>b</sup>
APGAR skor (5. dk.)	7.4±1.1	8.3±1.3	0.115 <sup>b</sup>
YYBÜ (n, %)	64 (%44,7)	32 (%29,6)	<b>0.028<sup>c</sup></b>
RDS (n, %)	35(%24,5)	21 (%19,5)	0.688 <sup>c</sup>
Sepsis (n, %)	52 (%36,4)	22 (%20,4)	<b>0.024<sup>c</sup></b>
Veriler ortalama ± standart sapma, ortanca (%25, %75 çeyrekler arası aralık) veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. P değerleri Student T-Testi <sup>a</sup> , Mann Whitney U testi <sup>b</sup> ve Ki -Kare testi <sup>c</sup> ile belirlenmiştir. Anlamlı p değerleri koyu font ile gösterilmiştir.			
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi; RDS: Respiratory Distress Syndrome			

**Tablo 3.** Grupların yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 3'te grupların yenidoğan sonuçları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında doğum ağırlığı, APGAR skorları ve RDS açısından anlamlı sonuçlara rastlanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Fakat neonatal sepsis ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı PPROM grubunda daha sık bulunmuştur ( $p:0.028$  ve  $p:0.024$ ).

## 5. TARTIŞMA

PPROM tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10 unu komplike eder ve spontan preterm doğumların %40'ının da nedenidir [1, 2]. Yenidoğan yoğun bakımı gerektiren prematür doğum ve neonatal komplikasyonların en sık nedeni PPRM'dur. Yine PPRM nedeni preterm doğumlarda nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis ise preterm doğumlarda sık beklenen komplikasyonlardır. Hatta ihmal edilmiş vakalarda maternal komplikasyonlar koryoamnionit sonucu endometrit, sepsis, dissemine intravasküler koagülopati, erişkin tipi respiratuar distres sendromu ve renal yetmezlik gelişebilir [3]. Fetüs PPRM'a bağlı morbidite ve mortalite açısından anneden daha fazla risk altındadır [4].

Tıp ve teknolojiadaki tüm ilerlemelere rağmen perinatal morbidite ve mortalite nedeni olduğundan PPRM hastaların yönetimi pahalıdır, klinisyenler için önemli bir problem olmaya devam etmektedir [9]. Bir taraftan fetüsün yaşam şansını arttırabilmek için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer taraftan PPRM'dan kaynaklanabilecek fetal ve maternal sepsis, fetal distres, kordon prolapsusu, plasenta dekolmanı, gibi ciddi komplikasyonlar unutulmamalıdır [10-12]. Tüm bu nedenlerle erken ve doğru tanı, uygun yönetim ve zamanında müdahale, enfeksiyon için kullanılacak testler, antibiyotik profilaksisi ve süresi, antenatal kortikosteroid verilmesi ve zamanlaması, tokolitik kullanımı ve doğum kararının alınması gibi pek çok faktör uygun ve doğru zamanda yönetilmelidir [13].

İnflamasyonun PPRM'daki rolü birçok çalışmada değerlendirilmiştir ve çeşitli inflamatuvar belirteçler ile PPRM arasında önemli bir ilişki bildirilmiştir [15-20]. Özellikle alt genital sistemde kolonize olabilen mikroorganizmaların birçoğu, prostaglandin üretimini uyarabilen ve dolayısıyla uterus kontraksiyonlarının başlamasına yol açabilen fosfolipazı üretebilir. Dolayısıyla PPRM'da akut faz reaktanları ve inflamatuvar belirteçler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur Bazı çalışmalarda interlökin-6'nın (IL-6) özellikle koryoamnionitte belirgin olarak yükseldiği gösterilmiştir [18, 140, 141]. Avcıoğlu ve arkadaşlarının preterm erken membran rüptürü ile komplike olan gebelikte s-Endoglin ve IL-6'nın maternal serum konsantrasyonları ile ilgili yaptıkları çalışmada IL-6'nın tatmin edici sonuçlar vermediğini göstermişlerdir [142].

Klinik semptomlar ortaya çıkmadan intrauterin enfeksiyon tanısını zamanında teşhis etmek, tedavinin zamanlaması veya gebeliğin sonlandırılması için en iyi zamanlamayı yapabilmek için spesifik ve kolay uygulanabilir yöntemlerin geliştirilmesi maternal ve neonatal sonuçların iyileştirilmesinde çok önemli rol oynayacaktır. PPRM'da intrauterin enfeksiyon ve koryoamnionit teşhisi için en iyi yöntem amniyosentezdir, amniyotik sıvıda IL-6, glikoz ve

lökosit sayısı intraamniyotik enfeksiyonu göstermede faydalıdır. Ancak amniyosentezin invaziv bir işlem olması özellikle de AFI'nin azaldığı olgularda işlemin uygulanabilirliği oldukça zorlaşması nedeniyle %0,5 de olsa fetal kayıp riski taşımaktadır [82, 143]. Tekrarlanabilir bir yöntem olmaması nedeniyle de preterm erken membran rüptürü takibinde amniyosentez uygun bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. Hafif ateş, uterin hassasiyet gibi klinik semptomlar koryoamniyonitin nonspesifik ve subjektif bulgularıdır [144].

Yeni tanı yöntemi arayışları bu nedenlerle invaziv yöntemlerden çok non-invaziv, daha pratik, daha hızlı ve tekrarlanabilir yöntemleri hedeflemektedir. Bu bağlamda C-reaktif protein/albumin oranı (CAO), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO), hastalık prognozu, morbidite ve mortaliteyi belirlemede kullanılmak üzere araştırılan yeni nesil inflamatuvar belirteçlerdir.

Biz çalışmamızda PPRM'un etiyolojisinde temel olan inflamasyona bağlı artabileceğini düşündüğümüz son dönemde sıkça araştırılan ve yeni inflamasyon markerları olarak adlandırılan CAO (CRP-albumin oranı), NLO (nötrofil lenfosit oranı), PLO (platelet lenfosit oranı) ile PPRM ilişkisini araştırdık. Sonuçlarımız yakın zamanlı literatür sonuçları ile kısmen uyumlu idi.

**CRP (C-reaktif protein)** yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle inflamasyonun erken dönemlerinde bir belirteç olarak kullanılabilir. Yine PPRM'lu gebelerde C-reaktif proteinin (CRP) koryoamniyonit ya da intraamniyotik inflamasyonu olanlarda yükseldiğini [19] ve doğuma kadar geçen süreyi (latent periyod) öngörebileceğini gösteren birkaç çalışma yapılmıştır [20]. Literatürde preterm eylem ve koryoamniyon enfeksiyonunun göstergesi olarak CRP'nin kullanılabilirliğini destekleyen ya da çürüten birçok yayın mevcuttur [98, 100, 145-148].

Van de Laar ve arkadaşlarının 2009 yılında 5 çalışmadan yapılmış sistematik bir derlemede CRP'nin PPRM hastalarında klinik koryoamniyoniti saptamada yetersiz bir belirteç olduğu gösterilmiştir [149]. Bir başka metaanalizde tüm gebelik haftaları için yapılan 6 çalışma değerlendirilmiş, koryoamniyonit tanısı plasentanin histolojik incelemesi ile konfirme 59 edilmiş ve koryoamniyonit (n=466) prevalansı %41 olarak bulunmuş, CRP'nin tanıda duyarlılığı %72,8 seçiciliği %76,4 olarak orta düzeyli saptanmıştır. Bu metaanalizde yer alan bazı çalışmalar koryoamniyoniti saptamada CRP'nin yeterli tanısal özelliklere sahip olduğunu savunurken, bunun tersini savunan çalışmalar çoğunluktadır [150]. Smith ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada CRP düzeylerinin maternal ateş ve lökosit sayısı ile

kombine edildiğinde klinik koryoamniyoniti saptamada daha değerli olduğunu göstermişlerdir [151].

Bizim çalışmamızda PPRM gelişen grupta CRP değerini ortalama 7.9(3.6-12.6) mg/L olarak bulduk. CRP için cut-off değeri olarak 7,2 mg/L değeri belirlendiğinde koryoamniyoniti tanımada sensitivitenin %51,22 ve spesifitenin %87,67 olduğunu gördük. Spesifitesi oldukça yüksek olsa da sensitivitesinin orta düzeylerde kaldığını bulduk.

**Albüminin** birkaç temel fizyolojik işlevi olan kolloid onkotik basıncı koruyan ana proteindir. Yetişkinlerde hipoalbüminemi, intravasküler albümin seviyesinin <3,5 g/dl'nin altında olması ile tanımlanır. Albümin, akut faz enfeksiyonlarına yanıt sırasında seviyeleri azaldığından, enfeksiyonla ilişkili hastalıkta sonuçların güçlü bir prognostik belirteçidir [152, 153]. Şiddetli sepsis veya septik şoklu toplum kökenli kan dolaşımı enfeksiyonları olan hastalarda, hipoalbüminemi mortalitenin en güçlü öngörü sağlayan belirteci olarak bulunmuştur [153].Hipoalbüminemi için potansiyel mekanizmalar, azalmış sentez (karaciğer hastalığı, protein malnütrisyonu), artmış doku katabolizması (sepsis), böbrek kaybı (nefrotik sendrom), gastrointestinal kayıp (protein kaybettiren enteropati) veya dağılımdaki değişikliği (sekestrasyon) içerir [28]. Albümin negatif bir akut faz reaktandır ve düşük düzeyleri inflamasyonun şiddeti, kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir [154-156].

Stres yanıtı sırasında C-reaktif protein, fibrinojen ve alfa 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerinin sentezi artarken albümin gibi temel proteinlerin sentezi azalır. TNF salınımına yanıt olarak albümin sentezinin azaldığı, buna karşın akut faz reaktanlarının sentezinin arttığı bilinmektedir. Bu fenomenin bir sonucu olarak albümin, negatif akut faz proteinlerinden biri olarak kabul edilmiştir. İnflamatuar durumu içeren başka bir mekanizma, endotelyal geçirgenliğin artmasına ve albüminin daha fazla transkapiller kaçışına neden olur. Endotoksine yanıt olarak, kapillerlerin albümine karşı geçirgenliği 5 kata kadar artabilir [29].

Yarı ömürleri uzun ve kanda kolayca ölçülebilen CRP ve albümin sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde günlük pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. **CRP/albümin oranı (CAO)**, birçok inflamatuvar hastalık ve osteosarkom, over kanseri, kolon kanseri gibi birçok malignensi de inflamasyon şiddeti ve mortalite ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur [155-160]. CRP/albümin oranı (CAO), tek başına CRP veya albümine kıyasla septik hastalarda inflamatuvar yanıtın daha iyi bir göstergesi olarak öne sürülmüştür [161, 162]. 2019 yılında Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, başvuru sırasındaki CRP/albümin oranının, şiddetli sepsis veya septik şoklu hastalarda 180 günlük mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü

olarak kullanılabilceğini göstermiştir [158]. Karakoyun ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları 197 COVID-19 pozitif olgu ile yaptıkları çalışmada Hem albümin hem de CRP kullanılarak COVID-19 vakalarının ciddiyetinin tahmin edilmesinde ve hastaneye yatırılan ağır COVID-19 vakalarının erken ayırt edilmesinde CAO'nun kullanılabilceğini göstermişlerdir [163]. Pamukçu ve arkadaşları çalışmalarında CAO'yu, rutin poliklinik koşullarında hızlı bir şekilde kullanılabilmesi, subjektif bir parametre içermemesi, maliyeti artırmaması ve valide edilmiş ölçüm yöntemi ile korele olması nedeniyle ankilozan spondilit hastalarının takibinde yeni ve pratik bir ölçüm yöntemi olarak gösterdiler [164]. Akkeçeci ve arkadaşları ise Takayasu arteriti olan hastalarda yaptıkları çalışmada, CAO ve NLO'yu Takayasu arteritinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için faydalı belirteçler buldular [165]. Makal ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı sleeve gastektomi sonrası postoperatif komplikasyon gelişen 448 hasta ile yaptıkları çalışmada postoperatif 3. Gün bakılan CAO'yu komplikasyonu öngörmede en önemli, PLO'yu da önemli yeni inflamatuvar belirteçler arasında bulurken NLO'nun sadece preoperatif dönemde bakıldığında anlamlı olduğunu göstermişlerdir [154]. Yine Liu ve arkadaşlarının peritoneal diyaliz alan hastalarda CAO ve mortalite ilişkisini araştırdıkları çalışmada, serum CAO'daki artış, bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur [166].

Bizim çalışmamızda PPROM'u teşhis etme yeteneği açısından CRP/Albümin oranının duyarlılığı ve özgüllüğü 0.1433'lük bir eşikte sırasıyla %64,81 ve %73,97 olmuştur. >0.1433 olan CRP/Albümin oranı değerleri PPROM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkiliydi. Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla CAO'nun PPROM ile ilişkisi olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

**Lökosit** sayısı enfeksiyöz durumlarda arttığı gibi gebelik, stres, fiziksel aktivite gibi bazı durumlarda da artabilmesi nedeniyle preterm eylemde enfeksiyonu gösterme açısından tek başına güvenilir bir test değildir. Gebelik fizyolojisi nedeniyle birçok inflamatuvar değişikliğe bağlı olarak, kortizol gibi birçok faktörün etkisi ile nötrofil sayısının artmasına bağlı olarak lökosit sayısı da artmaktadır [167]. Lökosit sayısı erken enfeksiyonu saptamada bir belirteç olabilir fakat gebeliğe ve PPROM olan hastalara fetal akciğer matüritesi için uygulanan kortikosteroidlere bağlı artış nedeniyle gebelikteki kullanımını oldukça sınırlıdır [168].

**Nötrofiller** ise lökositlerin en önemli bölümünü oluşturan, mikrobiyal invazyonda ilk immün cevabı oluşturan hücrelerdir. Nötrofiller aynı zamanda çok önemli miktarda inflamatuvar mediatörleri sekrete ederler ve akut inflamatuvar cevap ile ilişkilidirler. Son çalışmalar lökosit sayısı ve alt tiplerinin inflamatuvar durumların erken tanısında kullanışlı olması üzerine yoğunlaşmıştır. Kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik seriler artma ve lenfosit sayıları

ise artan stres sonucu şiddetli apopitoz nedeniyle azalma eğilimindedir. Sonuç olarak, şiddetli kronik inflamatuvar hastalıklarda total kan sayımlarından elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) gibi belirteçler etkilenebilir [21]. Patofizyolojisi spekülasyon olsa da düşük lenfosit sayıları PPRM'daki kronik süreçle izah edilebilir [169].

**Nötrofil-lenfosit oranı (NLO)** fizyolojik, patolojik, psikolojik faktörlerden az etkilenmesi sonucu daha stabil olması ve iki belirtecin bir kombinasyonu olması nedeniyle diğer lökosit parametrelerinden daha üstün bulunmuştur [170, 171]. NLO son dönemde subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır ve farklı tip kanserler, psöriasis, romatoid artrit, SLE, keratokonus gibi birçok hastalıkta diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte inflamasyonu belirlemede faydalı bulunmuştur [139, 172-180]. NLO'nun birçok malignensi ve inflamatuvar hastalıkta prognostik ve sağ kalımı öngörmeye yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [181-183]. Benzer şekilde gestasyonel diyabet, intrahepatik kolestaz, hiperemesis gravidarum ve gebeliğin akut apandisitinde de NLO değerleri yükselmiş bulundu [184-187]. NLO ve preeklampsi ilişkisinin incelendiği 7 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde NLO'nun preeklampsi tanısında sensitivitesi oldukça yüksek bulunmuştur [188]. Yine 2020 yılında 3982 hastanın dahil edildiği preeklampsi tanısını ve şiddetini öngörmeye NLO değerini araştıran bir meta-analizde oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir [189]. 2021'de 2775 GDM ile komplike olan olguda yapılan meta-analizde NLO'daki artışı destekleyici bulan kanıtlar sunulmuştur [190]. 2018 yılında yapılan bir çalışmada NLO, erken doğum hastalarında zamanında doğum yapan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [191]. Song ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladıkları çalışmada NLO'nun tekrarlayan serklajlar sonrası gebelik sonucunu öngörmeye güvenilir belirteç olarak bulunmuştur [192]. Yine 2021 yılında Balciuniene ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 34.gebelik haftası ve öncesi PPRM olan olgularda koryoamniyoniti öngörmeye ek bir tanısal belirteç olarak bulmuşlardır [193]. 2020'de Chen ve arkadaşlarının akut apandisit veya ürolitiazis ile komplike olan gebeliklerde yeni inflamatuvar belirteçlerin araştırıldığı çalışmada NLO, PLO'dan daha kıymetli bulunmuştur [194]. Özel ve arkadaşlarının 2020'de 157 olguda PLO ve NLO değişiklikleri ve PPRM olgularının tedavi alma ve almama durumunda doğum zamanı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada tedavi almayan gruptaki NLO'yu tedavi alan gruptaki NLO'dan yüksek; tedavi alan grubun NLO'sunu da sağlıklı doğum yapan grubun NLO'suna benzer buldular fakat PLO ile arasında ilişki saptayamadılar [169]. Benzer şekilde 2020de Tolunay ve arkadaşları NLO'yu PPRM olgularında latent periyodu öngörmeye faydalı bulmuşlardır [195].

Bizim çalışmamızda NLO'yu PPROM erken tanısında istatistiksel olarak anlamlı bulduk. PPROM'u teşhis etme yeteneği açısından NLO'nun duyarlılığı ve özgüllüğü 5,3937'lik bir eşikte sırasıyla %49,59 ve %87,67 olmuştur. >5,3937 olan Nötrofil/Lenfosit oranı değerleri PPROM riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkiliydi.

Yaptığımız bivariate korelasyon analizinde CAO ile NLO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.302$ ,  $p=0.001$ ).

NLO'ya benzer şekilde **platelet/lenfosit oranının (PLO)** da bazı hastalıklar da inflamatuvar bir gösterge olduğu bilinmektedir. Plateletlerin immün sistemde düzenleyici ve inflamasyonda aktif olduğu bilinmektedir [196]. PLR yaygın olarak bulunan, etkili ve basit bir belirteçtir ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalık türü ve maligniteler için öngörücü ve prognostik bir parametre olarak önerilmiştir [22, 23]. Ayrıca gestasyonel diyabetes mellitus, akut apandisit, preeklampsi, tekrarlayan gebelik kaybı ve erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24-27]. PLO'yu PPROM ve maternal-neonatal olumsuz sonuçlar ile ilişkili önemli bir belirteç olarak bulunan çalışma olduğu gibi [197] PPROM yada latent periyot ile PLO arasındaki ilişkiyi teyit edemeyen çalışmalar mevcuttur [16, 169].

Çalışmamızda CAO ve NLO artışı ile PPROM ilişkisi anlamlı bulunmuşken, PLO ile PPROM arasındaki ilişkiyi teyit edemedik.

Bu çalışmanın ilk kısıtlılığı tek merkezli olması ve buna bağlı hasta sayısının nispeten az olmasıdır. İkincisi, latent periyodu öngörme konusunda fikir vermemektedir. Bu çalışmada incelenen serolojik parametreler, spesifik olmayan ve teşhis edilmemiş hastalıklardır (subklinik hipotiroidizm, vb.) veya klinik bulgusu olmayan patolojiler hem PPROM grubunda hem de kontrol grubunda yanlış teşhis edilebilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak CAO ve NLO, kontrollere kıyasla PPRom grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Gebeliklerin neonatal sonuçları açısından sepsis ve YYÜ dışında iki grup arasında benzer bir ilişki saptandı; sepsis ve YYÜ PPRom grubunda daha sık gözlemlendi. Bu çalışma, yeni inflamatuvar belirteçler olan CAO ve NLO ile PPRom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. 0.1433 olan CAO ve 5,3937 olan NLO değerlerinin PPRom riskinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdik. CAO ve NLO, maternal ve neonatal iyilik halinin sağlanmasına yardımcı olabilecek, PPRom'un erken teşhisi için kullanılabilir uygun maliyetli, kullanımı kolay ve pratik bir belirteçtir. PPRom'da erken tanısal bir belirteci olarak CAO'nun ve NLO'nun uygulanabilirliğini belirlemek için daha ayrıntılı araştırmalar yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Mercer, B.M., *Premature rupture of the membranes*. Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach, 2020: p. 461-474.
2. Bouvier, D., et al., *Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 Concentrations in Plasma and in Serum-Extracted Extracellular Vesicles of Pregnant Women With Preterm Premature Rupture of Membranes*. *Frontiers in Physiology*, 2020. **11**: p. 609.
3. Gabbe, S., J. Niebyl, and J. Simpson, *Postpartum hemorrhage*. Obstetrics: Normal and problems pregnancies. 5th ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2007.
4. Owen, J., et al., *Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1990. **163**(3): p. 873-879.
5. Meis, P.J., et al., *The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998. **178**(3): p. 562-567.
6. Draper, D., et al., *Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1995. **173**(5): p. 1506-1512.
7. Birkedal-Hansen, H., *Proteolytic remodeling of extracellular matrix*. *Current opinion in cell biology*, 1995. **7**(5): p. 728-735.
8. Cousins, L.M., et al., *AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes*. *American journal of perinatology*, 2005. **22**(06): p. 317-320.
9. Goodman, J.R., et al., *Outcomes in cephalic vs noncephalic presentation in the setting of preterm premature rupture of membranes*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2013. **208**(3): p. 231. e1-231. e8.
10. Kilbride, H.W. and D.W. Thibeault, *Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes: Pathophysiology and management*. *Clinics in perinatology*, 2001. **28**(4): p. 761-785.
11. Ferguson, S.E., et al., *Preterm premature rupture of membranes: nutritional and socioeconomic factors*. *Obstetrics & Gynecology*, 2002. **100**(6): p. 1250-1256.
12. Gibbs, R.S., et al., *Danforth's obstetrics and gynecology*. Vol. 2. 2008: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA, USA:.
13. Waters, T.P. and B. Mercer, *Preterm PROM: prediction, prevention, principles*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2011. **54**(2): p. 307-312.
14. Kenyon, S., M. Boulvain, and J.P. Neilson, *Antibiotics for preterm rupture of membranes*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2003(2).
15. Isik, H., et al., *Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour?* *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015. **35**(7): p. 676-680.
16. Ekin, A., et al., *Can platelet count and mean platelet volume during the first trimester of pregnancy predict preterm premature rupture of membranes?* *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2015. **41**(1): p. 23-28.
17. Gioia, S., et al., *Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome*. *Platelets*, 2007. **18**(4): p. 284-288.
18. Lockwood, C.J., et al., *Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis*. *The American journal of pathology*, 2010. **177**(4): p. 1755-1764.

19. Musilova, I., et al., *Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes*. PloS one, 2017. **12**(8): p. e0182731.
20. Ryu, H.K., et al., *Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2017. **136**(2): p. 145-150.
21. Nikolsky, E., et al., *Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial)*. The American journal of cardiology, 2007. **99**(8): p. 1055-1061.
22. Nording, H.M., P. Seizer, and H.F. Langer, *Platelets in inflammation and atherogenesis*. Frontiers in immunology, 2015. **6**: p. 98.
23. Balta, S. and C. Ozturk, *The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events*. Platelets, 2015. **26**(7): p. 680-681.
24. Sahbaz, A., et al., *Comparison of the predictive value of plateletcrit with various other blood parameters in gestational diabetes development*. Journal of obstetrics and gynaecology, 2016. **36**(5): p. 589-593.
25. Yazar, F.M., et al., *Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy*. The Kaohsiung journal of medical sciences, 2015. **31**(11): p. 591-596.
26. Yavuzcan, A., et al., *Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia*. Ginekologia polska, 2014. **85**(3).
27. Daglar, H., et al., *The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016. **20**(5): p. 801-805.
28. Franch-Arcas, G., *The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice*. Clinical nutrition, 2001. **20**(3): p. 265-269.
29. Kim, S., et al., *Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship?* The American Surgeon, 2017. **83**(11): p. 1220-1227.
30. Van Der Ham, D.P., et al., *Management of late-preterm premature rupture of membranes: The PPRMEXIL-2 trial*. Obstetrical & Gynecological Survey, 2013. **68**(2): p. 89-91.
31. Parry, S. and J.F. Strauss, *Premature rupture of the fetal membranes*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(10): p. 663-670.
32. Gabbe, S.G., et al., *Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book*. 2016: Elsevier Health Sciences.
33. Kışnişçi, G., *Durukan: Üstay, Ayhan, Gürkan, Önderoğlu*. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi, 1996: p. 1465-1480.
34. Dars, S., et al., *Maternal morbidity and perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks gestation*. Pakistan journal of medical sciences, 2014. **30**(3): p. 626.
35. Cunningham, F., et al., *Williams obstetrics, 24e*. 2014: Mcgraw-hill New York, NY, USA.
36. ACOG, *Practice Bulletin No. 188. Obstet Gynecol*. 131(1), 2018 Jan: p. 1-14.
37. Tanır HM, T.A., in *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies*, T.H. In: Şener T, Eds., Editor. 2009, İstanbul: Nobel/Güneş Tıp Kitabevi. p. 713-731.
38. Mercer, B.M., Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al., 181(5 Pt 1): p. 1216-21., *The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome*. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol, 1999.

39. Mercer, B.M., et al., *The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **181**(5): p. 1216-1221.
40. Mulhair, L., et al., *Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSense™ method for detection of spontaneous rupture of membranes*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. **116**(2): p. 313-318.
41. McGregor, J.A., et al., *Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. **173**(1): p. 157-167.
42. Gonçalves, L.F., T. Chaiworapongsa, and R. Romero, *Intrauterine infection and prematurity. Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 2002. **8**(1): p. 3-13.
43. Jeong, H., et al., *Comparison of changes in etiologic microorganisms causing early-onset neonatal sepsis between preterm labor and preterm premature rupture of membranes*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2015. **28**(16): p. 1923-1928.
44. Lykke, J.A., et al., *First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2010. **115**(5): p. 935-944.
45. Özdemirci, Ş., et al., *Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29**(20): p. 3395-3399.
46. EKWO, E.E., et al., *Risks for premature rupture of amniotic membranes*. International Journal of Epidemiology, 1993. **22**(3): p. 495-503.
47. Harger, J.H., et al., *Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1990. **163**(1): p. 130-137.
48. Williams, M.A., et al., *Cigarettes, coffee, and preterm premature rupture of the membranes*. American journal of epidemiology, 1992. **135**(8): p. 895-903.
49. Castles, A., et al., *Effects of smoking during pregnancy: five meta-analyses*. American journal of preventive medicine, 1999. **16**(3): p. 208-215.
50. Christmas, J.T., et al., *Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy*. Obstetrics and gynecology, 1992. **80**(5): p. 759-762.
51. Andres, R.L., et al., *The impact of tobacco use on preterm premature rupture of the membranes*. American journal of perinatology, 2013. **30**(03): p. 185-190.
52. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery*. Obstetrics and gynecology, 2011. **117**(6): p. 1472-1483.
53. Timor-Tritsch, I., et al., *Can a "snapshot" sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor?* American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **174**(3): p. 990-995.
54. S, C., *Preterm Erken Membran Rüptürü Olgularında Fetal Splenik Arter Dopplerinin Fetal Enfeksiyonun Öngörüsündeki Yerinin Araştırılması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*, 2016: p. 10-11. 2016.
55. Alexander, J.M., et al., *The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. **183**(4): p. 1003-1007.
56. Schutte, M., et al., *Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant*. American journal of obstetrics and gynecology, 1983. **146**(4): p. 395-400.

57. Mercer, B.M., et al., *The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **194**(2): p. 438-445.
58. Seeds, A.E. and A. Hellegers, *Acid-base determinations in human amniotic fluid throughout pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1968. **101**(2): p. 257-260.
59. Medina, T.M. and D.A. Hill, *Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management*. American family physician, 2006. **73**(4): p. 659-664.
60. Rutanen, E.-M., et al., *Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes*. Clinica Chimica Acta, 1996. **253**(1-2): p. 91-101.
61. Gaucherand, P., et al., *Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes: insulin like growth factor binding protein 1 diamine-oxidase pH*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1997. **76**(6): p. 536-540.
62. Lee, S.E., et al., *Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes*. Obstetrics & Gynecology, 2007. **109**(3): p. 634-640.
63. Abdelazim, I.A. and H.H. Makhlof, *Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes*. Archives of gynecology and obstetrics, 2012. **285**(4): p. 985-989.
64. Marcellin, L., et al., *Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes*. Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction, 2011. **40**(7): p. 651-656.
65. Akercan, F., et al., *The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005. **121**(2): p. 159-163.
66. Erdemoglu, E. and T. Mungan, *Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2004. **83**(7): p. 622-626.
67. Thomasino, T., et al., *Diagnosing rupture of membranes using combination monoclonal/polyclonal immunologic protein detection*. J Reprod Med, 2013. **58**(5-6): p. 187-194.
68. Farooqi, A., et al., *Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes*. Obstetrics & Gynecology, 1998. **92**(6): p. 895-901.
69. Gynecologists), A.A.C.o.O.a., *Practice bulletins No. 135: Prelabor Rupture of Membranes*. . Obstet Gynecol., 2018 jan. **188**(4):918–30.
70. Mercer, B.M., et al., *Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial*. Jama, 1997. **278**(12): p. 989-995.
71. Hopkins, L. and F.M. Smaill, *Antibiotic regimens for management of intraamniotic infection*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002(3).
72. Leveno KJ, C.F., Gant NF, Alexander JM, and C.B. Bloom SL, Dashe Sheffield JS, Yost NP. , *El Kitabı*, W.D.B. 2004: Önderoğlu Güneş Kitapevi.
73. Creasy, R.K., *Preterm birth prevention: where are we?* American journal of obstetrics and gynecology, 1993. **168**(4): p. 1223-1230.
74. K, A., *Doğum Bilgisi* 1989. **2**: p. 905-914.

75. Ananth, C.V., et al., *Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption*. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. **104**(1): p. 71-77.
76. Mark, S.P., M.S. Croughan-Minihane, and S.J. Kilpatrick, *Chorioamnionitis and uterine function*. *Obstetrics & Gynecology*, 2000. **95**(6): p. 909-912.
77. Carroll, S., M. Blott, and K. Nicolaides, *Preterm prelabor amniorrhexis: outcome of live births*. *Obstetrics & Gynecology*, 1995. **86**(1): p. 18-25.
78. Feinberg, R., H. Kliman, and C.J. Lockwood, *Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation?* *The American journal of pathology*, 1991. **138**(3): p. 537.
79. Deshpande, S., et al., *Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis*. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 2013. **17**(40): p. 1-138.
80. Kuin, R.A., J.Y. Vis, and B.W. Mol, *Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients*. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. **115**(1): p. 186-187.
81. Burrus, D.R., J.M. Ernest, and J.-C. Veille, *Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1995. **173**(4): p. 1258-1262.
82. Romero, R., et al., *A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1993. **169**(4): p. 839-851.
83. Cushman, M., et al., *Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study*. *Circulation*, 1999. **100**(7): p. 717-722.
84. Volanakis, J.E., *Human C-reactive protein: expression, structure, and function*. *Molecular immunology*, 2001. **38**(2-3): p. 189-197.
85. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation*, 2000. **102**(18): p. 2165-2168.
86. Biasucci, L.M., et al., *Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability*. *Circulation*, 1999. **99**(7): p. 855-860.
87. Neufeld, G., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors*. *The FASEB journal*, 1999. **13**(1): p. 9-22.
88. Jimeno, A., et al., *Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2004. **100**(11): p. 2462-2469.
89. Wrodycki, W., *Usefulness of plasma procalcitonin (PCT) estimation to diagnose patients in departments of infectious diseases*. *Przegląd epidemiologiczny*, 2003. **57**(1): p. 211-219.
90. Schneider, H.-G. and Q.T. Lam, *Procalcitonin for the clinical laboratory: a review*. *Pathology*, 2007. **39**(4): p. 383-390.
91. Mitaka, C., *Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. *Clinica chimica acta*, 2005. **351**(1-2): p. 17-29.
92. Delevaux, I., et al., *Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes?* *Annals of the rheumatic diseases*, 2003. **62**(4): p. 337-340.
93. Macrina, F., et al., *Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery*. *Perfusion*, 2005. **20**(3): p. 169-175.

94. Thayyil, S., et al., *Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children?* Acta paediatrica, 2005. **94**(2): p. 155-158.
95. Castelli, G.P., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction.* Critical care, 2004. **8**(4): p. 1-9.
96. Bell, K., et al., *Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS.* Anaesthesia and intensive care, 2003. **31**(6): p. 629-636.
97. Mitchell, G., B. Field, and C. Kerr, *Biochemical differences between amniotic fluid and maternal urine.* British medical journal, 1977. **1**(6064): p. 811.
98. Yoon, B.H., et al., *Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes.* Obstetrics & Gynecology, 1996. **88**(6): p. 1034-1040.
99. Phocas, I., et al., *Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid  $\alpha$ -fetoprotein and placental lactogen.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1989. **31**(2): p. 133-141.
100. Salzer, H., et al., *C-reactive protein: an early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis.* Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1987. **66**(4): p. 365-367.
101. Watts, D.H., et al., *C-reactive protein in normal pregnancy.* Obstetrics and gynecology, 1991. **77**(2): p. 176-180.
102. Watts, D., et al., *Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels.* Obstetrics and gynecology, 1993. **82**(4 Pt 1): p. 509-514.
103. Gardner, M.O. and R.L. Goldenberg, *The clinical use of antenatal corticosteroids.* Clinical obstetrics and gynecology, 1995. **38**(4): p. 746-754.
104. Lorthe, E., et al., *Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: a national population-based cohort study.* The Journal of pediatrics, 2017. **182**: p. 47-52. e2.
105. Manuck, T.A., et al., *Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes?* American journal of obstetrics and gynecology, 2009. **201**(4): p. 414. e1-414. e6.
106. Ovayolu, A., et al., *Maternal serum endocan concentrations are elevated in patients with preterm premature rupture of membranes.* Journal of perinatal medicine, 2019. **47**(5): p. 510-515.
107. Kenyon, S., et al., *Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial.* The Lancet, 2008. **372**(9646): p. 1310-1318.
108. Frenette, P., et al., *Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2013. **35**(8): p. 710-717.
109. Roos, C., et al., *Predictive factors for delivery within 7 days after successful 48-hour treatment of threatened preterm labor.* American Journal of Perinatology Reports, 2015. **5**(02): p. e141-e149.
110. Money, D. and V.M. Allen, *No. 298-The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2018. **40**(8): p. e665-e674.

111. Park, C.K., T. Isayama, and S.D. McDonald, *Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2016. **127**(4): p. 715-725.
112. Parnell, L. and P. Ayuk, *Prophylactic antenatal corticosteroids for fetal lung maturity: Known unknowns and unknown unknowns*. *Case Reports in Women's Health*, 2020. **28**.
113. Kenyon, S., D. Taylor, and W. Tarnow-Mordi, *Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial*. *The Lancet*, 2001. **357**(9261): p. 979-988.
114. Fahey, J.O., *Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature*. *Journal of midwifery & women's health*, 2008. **53**(3): p. 227-235.
115. Verani, J.R., L. McGee, and S.J. Schrag, *Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC*. *MMWR Recomm Rep*, 2010. **59**(Rr-10): p. 1-36. 2010.
116. Lee, J., et al., *A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. **29**(17): p. 2727-2737.
117. Harding, J.E., et al., *Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes?* *American journal of obstetrics and gynecology*, 2001. **184**(2): p. 131-139.
118. Mackeen, A.D., et al., *Tocolytics for preterm premature rupture of membranes*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(10).
119. Patil, P., A. Kumari, and H. Anand, *Ultrasonographic evaluation of cervical length and amniotic fluid index as predictor of pregnancy outcome in case of preterm premature rupture of membrane*. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2018. **7**: p. 1411-5.
120. Thomson, A., R.C.o. Obstetricians, and Gynaecologists, *Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+ 0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2019. **126**(9): p. e152-e166.
121. Kuba, K. and P.S. Bernstein, *ACOG practice bulletin no. 188: prelabor rupture of membranes*. *Obstetrics & Gynecology*, 2018. **131**(6): p. 1163-1164.
122. Kunze, M., et al., *Intrapartum management of premature rupture of membranes: effect on cesarean delivery rate*. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. **118**(6): p. 1247-1254.
123. Delorme, P. and C. Garabedian, *Modalities of birth in case of uncomplicated preterm premature rupture of membranes: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines*. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*, 2018. **46**(12): p. 1068-1075.
124. Amorosa, J.M., et al., *A randomized trial of Foley bulb for labor induction in premature rupture of membranes in nulliparas (FLIP)*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2017. **217**(3): p. 360. e1-360. e7.
125. Lin, M.G., et al., *Misoprostol for labor induction in women with term premature rupture of membranes: a meta-analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2005. **106**(3): p. 593-601.
126. Lee, H.C. and J.B. Gould, *Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates*. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. **107**(1): p. 97-105.
127. O'Mahony, J.B., et al., *Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis*. *The Journal of trauma*, 1984. **24**(10): p. 869-875.
128. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. *Bratislavske lekarske listy*, 2001. **102**(1): p. 5-14.

129. Reichlin, T., et al., *Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure*. Clinical chemistry, 2010. **56**(6): p. 944-951.
130. Baldus, S., et al., *Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes*. Circulation, 2003. **108**(12): p. 1440-1445.
131. Tousoulis, D., et al., *Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside*. Cytokine & growth factor reviews, 2006. **17**(4): p. 225-233.
132. Mantovani, A., et al., *Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity*. Nature reviews immunology, 2011. **11**(8): p. 519-531.
133. Tamhane, U.U., et al., *Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome*. The American journal of cardiology, 2008. **102**(6): p. 653-657.
134. Celikbilek, M., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2013. **27**(1): p. 72-76.
135. Qin, B., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients*. Modern rheumatology, 2016. **26**(3): p. 372-376.
136. Öztürk, Z., et al., *Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients?* Journal of endocrinological investigation, 2013. **36**(8): p. 593-599.
137. Blake-Mortimer, J.S., et al., *Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer*. The breast journal, 2004. **10**(3): p. 195-199.
138. Azab, B., et al., *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. **34**(3): p. 326-334.
139. Turkmen, K. *Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients*. in *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013.
140. Satar, M., et al., *Cord blood cytokine levels in neonates born to mothers with prolonged premature rupture of membranes and its relationship with morbidity and mortality*. European cytokine network, 2008. **19**(1): p. 37-41.
141. Flídrová, E. and J. Krejsek, *Innate immunity in pathogenesis of intraamniotic inflammation in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes*. Ceska gynekologie, 2011. **76**(1): p. 46-50.
142. Nergiz Avcioglu, S., et al., *Maternal serum concentrations of s-Endoglin and IL-6 in pregnancy complicated by preterm premature membrane rupture*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29**(12): p. 1957-1962.
143. Kozlowski, P., A. Knippel, and R. Stressig, *Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20 460 cases*. Ultraschall in Der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2008. **29**(02): p. 165-172.
144. Newton, E.R., *Chorioamnionitis and intraamniotic infection*. Clinical obstetrics and gynecology, 1993. **36**(4): p. 795-808.
145. Hirsch, W., et al., *C-reactive protein in the maternal serum and risk of fetal infection in premature rupture of the fetal membranes and threatened premature labor*. Zentralblatt fur Gynakologie, 1989. **111**(21): p. 1411-1416.
146. Farb, H.F., et al., *C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor*. Obstetrics and gynecology, 1983. **62**(1): p. 49-51.

147. Saadani-Makki, F., et al., *Intrauterine administration of endotoxin leads to motor deficits in a rabbit model: a link between prenatal infection and cerebral palsy*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(6): p. 651. e1-651. e7.
148. Ghezzi, F., et al., *Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery*. American journal of obstetrics and gynecology, 2002. **186**(2): p. 268-273.
149. van de Laar, R., et al., *Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2009. **147**(2): p. 124-129.
150. Wiwanitkit, V., *Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal*. Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 2005. **13**(3): p. 179-181.
151. Smith, E.J., et al., *C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis*. Journal of Osteopathic Medicine, 2012. **112**(10): p. 660-664.
152. Ho, K.M., et al., *C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study*. Intensive care medicine, 2008. **34**(3): p. 481-487.
153. Artero, A., et al., *Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock*. Journal of critical care, 2010. **25**(2): p. 276-281.
154. Makal, G.B. and O. Yildirim, *Are the C-reactive protein/albumin ratio (CAR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLO), and platelet-to-lymphocyte ratio (NLO) novel inflammatory biomarkers in the early diagnosis of postoperative complications after laparoscopic sleeve gastrectomy?* Obesity Research & Clinical Practice, 2020. **14**(5): p. 467-472.
155. Liu, X., et al., *Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer*. Translational oncology, 2015. **8**(4): p. 339-345.
156. Kaplan, M., et al., *Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis*. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2017. **16**(4): p. 424-430.
157. Liu, Y., et al., *The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer*. BMC cancer, 2017. **17**(1): p. 1-8.
158. Kim, M.H., et al., *Correction: The C-reactive protein/albumin ratio as an independent predictor of mortality in patients with severe sepsis or septic shock treated with early goal-directed therapy*. Plos one, 2019. **14**(11): p. e0225620.
159. Li, Y.-J., et al., *Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio: a novel inflammation-based prognostic indicator in osteosarcoma*. OncoTargets and therapy, 2017. **10**: p. 5255.
160. Kinoshita, A., et al., *The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma*. Annals of surgical oncology, 2015. **22**(3): p. 803-810.
161. Yevgi, R., et al., *Vitamin D levels and C-reactive protein/albumin ratio in pregnant women with cerebral venous sinus thrombosis*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2021: p. 1-8.
162. Ranzani, O.T., et al., *C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients*. PloS one, 2013. **8**(3): p. e59321.
163. Karakoyun, I., et al., *Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients*. International immunopharmacology, 2021. **91**: p. 107285.

164. Pamukcu, M. and T.I. Duran, *Could C-Reactive Protein/Albumin Ratio be an Indicator of Activation in Axial Spondyloarthritis?* Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP, 2021. **30**(5): p. 537-541.
165. Akkececi, N.S., et al., *The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with Takayasu arteritis.* Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2019. **25**: p. 1401.
166. Liu, S., et al., *Serum C-reactive protein to albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis.* Renal Failure, 2020. **42**(1): p. 600-606.
167. Rizzo, G., et al., *Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in preterm premature rupture of the membranes.* Gynecologic and obstetric investigation, 1998. **46**(2): p. 91-95.
168. Tita, A.T. and W.W. Andrews, *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis.* Clinics in perinatology, 2010. **37**(2): p. 339-354.
169. Ozel, A., et al., *How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour?* Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2020. **40**(2): p. 195-199.
170. Núñez, J., et al., *Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction.* The American journal of cardiology, 2008. **101**(6): p. 747-752.
171. Gibson, P.H., et al., *Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting.* American heart journal, 2007. **154**(5): p. 995-1002.
172. Liu, C.L., et al., *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer.* Journal of surgical oncology, 2013. **107**(5): p. 493-497.
173. Akbas, E.M., et al., *Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy.* International journal of clinical and experimental medicine, 2014. **7**(7): p. 1794.
174. Kaya, H., et al., *Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease.* Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2014. **20**(1): p. 50-54.
175. Imtiaz, F., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population.* International archives of medicine, 2012. **5**(1): p. 1-6.
176. Yao, Y., et al., *Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy.* Cancer immunology, immunotherapy, 2013. **62**(3): p. 471-479.
177. Sen, B.B., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis.* Cutaneous and ocular toxicology, 2014. **33**(3): p. 223-227.
178. Fu, H., et al., *Neutrophil-and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis.* Clin Lab, 2015. **61**(3-4): p. 269-73.
179. Oehadian, A., et al., *The role of neutrophyl lymphocyte count ratio as an inflammatory marker in systemic lupus erythematosus.* Acta Med Indones, 2013. **45**(3): p. 170-4.
180. Oltulu, R., et al., *Evaluation of inflammatory biomarkers in patients with keratoconus.* European Journal of Ophthalmology, 2021: p. 11206721211000644.
181. Templeton, A.J., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2014. **106**(6).

182. Sarraf, K.M., et al., *Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2009. **137**(2): p. 425-428.
183. Walsh, S., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer*. Journal of surgical oncology, 2005. **91**(3): p. 181-184.
184. Kirbas, A., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **180**: p. 12-15.
185. Silva, J., et al., *Association Between Complete Blood Count Components and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. Cureus, 2020. **12**(12).
186. Kurt, R.K., et al., *Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum*. Ginekologia polska, 2014. **85**(8).
187. Akar, S., et al., *Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study*. Journal of laboratory physicians, 2019. **11**(02): p. 149-153.
188. Zheng, W.-F., et al., *Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Medicine, 2019. **98**(51).
189. Kang, Q., et al., *Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients*. Pregnancy hypertension, 2020. **20**: p. 111-118.
190. Pace, N.P. and J. Vassallo, *Association Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Gestational Diabetes—A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of the Endocrine Society, 2021. **5**(7): p. bvab051.
191. Melissa, C., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio and red blood cell distribution width levels in preterm vs. term births*. Journal of Molecular and Genetic Medicine, 2018. **12**(317): p. 1747-0862.1000317.
192. Song, J.E., K.Y. Lee, and G.H. Son, *Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio for repeat cerclage in women with prolapsed membranes*. BioMed research international, 2018. **2018**.
193. Balciuniene, G., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2021. **21**(1): p. 1-7.
194. Chen, L. and Y. Zhang, *Comparison of the Diagnostic Values of Leukocytes, Neutrophils, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Distinguishing between Acute Appendicitis and Right Ureterolithiasis*. Clinical laboratory, 2020. **66**(1).
195. Tolunay, H.E. and E. Elci, *Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour*. Journal of International Medical Research, 2020. **48**(4): p. 0300060520918432.
196. Choi, J.-L., S. Li, and J.-Y. Han, *Platelet function tests: a review of progresses in clinical application*. BioMed research international, 2014. **2014**.
197. Toprak, E., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes*. Journal of the Turkish German Gynecological Association, 2017. **18**(3): p. 122.

## EKLER

  
T.C.  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
Meram Tıp Fakültesi  
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Sayı : 14567952/900/251  
Kona : Akademik Kurul Top.


Tarih: 23.09.2020

**CERRAHI TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞINA**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 2020 Eylül ayında yapılan Akademik Kurul toplantısında alınan kararlar ekte sunulmuştur.  
Gereği bilgilerinize arz olunur.

Prof.Dr.Hüseyin BÖRKEMLİ  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Ek: 1 Liste

  
T.C.  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
Meram Tıp Fakültesi  
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
AKADEMİK KURUL KARARLARI

Tarih: 23/9/2020  
Toplantı Sayısı: 251

**ALINAN KARARLAR:**

- 2021 yılı Norm Kadro Planlaması ile ilgili dekanlıktan gelen yazı görüşüldü. Hastanemizin bölge hastanesi olması, vakaların artması, kliniğimizin çok yoğun olması ve hasta sayısının çok olması, eğitim ve sağlık hizmetlerinin daha iyi ve sağlıklı yürütülebilmesi için 1(bir) Doktor Öğretim Üyesine ihtiyaç olduğu kararlaştırıldı.
- Dr.Kübra Memnune GÜNDOĞAN'ın tez konusu "EMR'li hastaların takibinde yeni influenza kan parametrelerinin değerlendirilmesi" olarak belirlendi.
- Dr.Kübra Memnune GÜNDOĞAN'ın görev süresi ile ilgili dilekçesi incelendi ve görev süresinin 4 ay düşürülmesine karar verildi.

Prof.Dr.Hüseyin BÖRKEMLİ  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Mehmet ÇOLAKOĞLU  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Prof.Dr.Ali ACAR  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Prof.Dr.Kazım ÇELİK  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Dok.Öğr.Üyesi Dr.Hasan ESERGIN  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Dok.Öğr.Üyesi Fatma KILIÇ  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Dok.Öğr.Üyesi Arzu TUREN DEMİR  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Dok. Öğr.Üyesi Dr.Jale ERİÇ  
Kadın Hast.ve Doğum Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Windows'u  
Windows'u etk

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

**Toplantı Sayısı: 123**

**Toplantı Tarihi: 08 Ocak 2021**

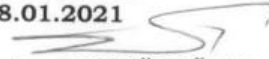
**Karar Sayısı:2021/2996;**Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ'in "Erken Membran Ruptürü (EMR) Olan Hastalarda Yeni İnflamatuar Kan Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 22.12.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Kübra Memnune GÜNDOĞAN'ın uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ'in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Kazım GEZGİNÇ

Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Kübra Memnune GÜNDOĞAN

**ASLI GİBİDİR**  
**08.01.2021**



**Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**  
**İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**

Window  
Windows

