MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLAN GEBE KADINLARDA SERUM ENDOKAN, LÖKOSİT, C-REAKTİF PROTEİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezrin MEMMEDOVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

Manisa, 2023

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLAN GEBE KADINLARDA SERUM ENDOKAN, LÖKOSİT, C-REAKTİF PROTEİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nezrin MEMMEDOVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, sabırlı ve hoşgörülü tutumu ile desteğini esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanım olan sayın Prof. Dr. Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN' e;

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU' ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca engin cerrahi bilgi, beceri ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emekleri geçen ve kendimi mesleki açıdan geliştirmemde yardımcı olan sayın Prof. Dr. Semra ORUÇ, Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL, Prof. Dr. Hasan Tayfun ÖZÇAKIR, Prof. Dr. Aslı GÖKER, Doç. Dr. Yıldız UYAR, Doç. Dr. Pınar Solmaz HASDEMİR, Dr. Öğr. Gör. Kemal SARSMAZ' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanış aşamasında yardımlarını esirgemeyen 2. Tez Danışmanım sayın Doç. Dr. Yeşim GÜVENÇ DEMİRAĞCI ve Araş. Görev. Dr. Aybike Ecmel CİNKARA' ya;

Eğitimime katkıları olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sevgili kıdemlilerim Op. Dr. Nigar ÇETİNKAYA ve Op. Dr. Aygül ALİYEVA' ya, tez çalışmamda bana yardımcı olan Asist. Dr. Muzaffer AYDOĞDU' ya ve güzel anılar biriktirmemi sağlayan, hastanedeki ailem olan asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hemşire arkadaşlarıma, poliklinik ve servisimizdeki tüm tıbbi sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize;

Tıp fakültesini kazandığım günden beri her anımda yanımda olan ve beni destekleyen canım anneme ve kardeşlerime, hayatta olmasa da sıcaklığını kalbimde hissettiğim ve doktor olmamın mimarı olan babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Nezrin MEMMEDOVA

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. PPROM ve kontrol gruplarının demografik ve doğum öncesi klinik bulgularının karşılaştırılması…….33

Tablo 2. PPROM ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması……...36

Tablo 3. PPROM ve kontrol gruplarının doğum şekli açısından karşılaştırılması……36

Tablo 4. Endokan düzeyinin PPROM tespiti için yapılan ROC analizi sonuçları……37

Tablo 5. Endokan düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasında korelasyon analizi……38

Tablo 6. IL-6 düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi……38

Tablo 7: PPROM grubunda ≥34 hafta ve <34 hafta gruplarda endokan, IL-6, CRP ve lökosit düzeylerinin karşılaştırılması……...39

Tablo 8. PPROM ve kontrol grubunda endokan ile IL-6 ve lökosit düzeyi arasındaki ilişkilerin korelasyon analizi……40

Tablo 9. PPROM grubunda ortalama latent süre……40

Tablo 10. PPROM grubunda latent periyod ile endokan, IL-6, CRP ve lökosit arasında korelasyon analizi…….....41

Tablo 11. PPROM'u predikte eden bağımsız değişkenlerin tespiti için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi……41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. İnsan fetal membranlarının yapısı ve ECM bileşenlerinin, MMP ve TIMP lokalizasyonu……4

Şekil 2: PAMG-1 testi……13

Şekil 3. PPROM sonrası oluşan oligohidamniyos durumunda yenidoğanda görülen deformiteler……18

Şekil 4. Endokanın yapısı……24

Şekil 5. IL-6'nın üç boyutlu yapısı……26

Şekil 6. PPROM ve kontrol gruplarının endokan düzeylerinin karşılaştırılması……34

Şekil 7. PPROM ve kontrol gruplarının IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması……35

Şekil 8. PPROM ve kontrol gruplarının lökosit düzeylerinin karşılaştırılması……35

Şekil 9. Endokan düzeyinin PPROM tespiti için yapılan ROC eğrisi analizi……37

KISALTMALAR

EMR: Erken Membran Rüptürü

PPROM: Preterm Prematür Membran Rüptürü

VKİ: Vücut kitle indeksi

MMP: Matriks Metalloproteinaz

TİMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

ECM: Ekstraselüler matriks

PARP: Poli (ADP-riboz) polimeraz

ESM-1: Endotel hücreye özgü molekül-1(endokan)

İGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1

PAMG-1: Plasental Alfa Mikroglobulin-1

İVH: İntraventriküler hemoraji

İVK: intraventriküler kanama

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

GBS: Grup B streptokok

DİC: Dissemine intravasküler koagülopati

PVL: Periventriküler lökomalazi

FIRS: Fetal inflamatuar yanıt sendromu

MIAC: Amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu

IAI: İntraamniyotik inflamasyon

CNGOF: Fransız Jinekologlar ve Doğum Uzmanları Koleji

AFİ: Amniyotik sıvı indeksi

MVP: Maksimum vertikal cep

BPD: Bronkopulmoner displazi

RDS: Respiratuar distres sendromu

NEK: Nekrotizan enterokolit

ROP: Prematüre retinopatisi

PDA: Patent duktus arteriyozis

VEGF-A: Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A

VEGF-C: Vasküler endotelyal büyüme faktörü-C

İL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü- alfa

FGF-2: Fibroblast büyüme faktörü-2

PI3K: Fosfatidilinositid 3-kinaz

TGF-β1: Transforme edici büyüme faktörü

CRP: C-Reaktif Protein

17-OHP :17-alf a-hidroksiprogesteron

NHIS: Kore Ulusal Sağlık Sigortası Servisi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……I

TABLO DİZİNİ……II

ŞEKİL DİZİNİ……III

KISALTMALAR……IV

İÇİNDEKİLER……V

I. GİRİŞ……1

II. GENEL BİLGİLER……4

***2.1. Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi*……..4**

2.2. *Amniyon sıvısı*……..6

***2.3. Erken Membran Rüptürü ve Preterm Erken Membran Rüptürü*……7**

2.3.1. Preterm Erken Membran Rüptürü Tanımı……**7**

2.3.2. Preterm Erken Membran Rüptürü İnsidansı……**7**

2.3.3. Preterm Erken Membran Rüptürünün Patofizyolojisi……...**7**

2.3.3.1. Fetal Membran Rüptürünün Mekanizması……..……..**7**

2.3.4. PPROM' un etiyolojisi……...**8**

2.3.5. PPROM' un klinik bulguları……**10**

2.3.6. PPROM' un tanısı……...**10**

2.3.6.1. PPROM' da Anamnez ve Fizik muayene……**10**

2.3.6.2. PPROM'da Ultrasonografi……..**11**

2.3.6.3. Vajinal pH ölçümü (Nitrazin testi)……....**11**

2.3.6.4. Ferning veya Eğrelti otu testi……...**11**

2.3.6.5.İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1(İGFBP-1)..**12**

2.3.6.6. Plasental Alfa Mikroglobülin-1 (PAMG-1)……**12**

2.3.7. Erken membran rüptüründe maternal ve fetal komplikasyonlar…**13**

2.3.8. PPROM'un öngörüsü……**19**

2.3.9. PPROM olan gebeye yaklaşım……**20**

2.3.10. PPROM' da tedavi……...…**21**

***2.4. Endokan*……24**

***2.5. İnterlökin-6 (IL-6*)……26**

2.6. C- Reaktif Protein (CRP)*……...*27

***2.7. Lökosit*……27**

III. GEREÇ VE YÖNTEM……29

IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM……32

V. BULGULAR……33

VI. TARTIŞMA……42

VII. SONUÇ……54

VIII. ÖZET……55

VIII. İNGİLİZCE ÖZET……56

IX. KAYNAKLAR……58

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik yaşından bağımsız olarak, doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların spontan rüptürü Prematür (Erken) Membran Rüptürü (PROM) olarak tanımlanmaktadır. Bu durum 37. gebelik haftasından önce oluşursa Preterm Prematür Membran Rüptürü (PPROM) olarak adlandırılır ve tüm gebeliklerin yaklaşık %5-7' sini komplike eder. Çoğul gebeliklerde ve siyah ırkta yaklaşık 2 kat daha fazla rastlanmaktadır. PPROM ayrıca spontan preterm doğumların da %40' ının nedenidir.

PPROM' un pek çok nedeni vardır, ancak intrauterin enfeksiyon özellikle erken gebelik döneminde en sık risk faktörü olup, hücrelerde görülen erken yaşlanma ve oksidatif strese bağlı DNA hasarı da temel nedenlerdir. Diğer risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik durum, vücut kitle indeksinin (VKİ) <19,8' kg/m2 olması, beslenme sorunları, kısa servikal uzunluk, gebelik sırasında kanama, madde bağımlılığı ve sigara kullanımı bulunmaktadır. Önceki gebeliğinde PPROM gerçekleşen kadınların sonraki gebeliklerinde bu durumun tekrarlama ihtimali artmaktadır.

Fetal membranlar fetüs için mekanik ve immün koruma sağlar ve mikrobiyal ulaşım için bir bariyer görevi görürler. Membranların rüptüre olması anne ve fetüste başta enfeksiyon olmak üzere birçok sorunu da beraberinde getirir. Bunlardan en önemlileri prematürite, oligohidramniyos ve fetal pulmoner hipoplaziye bağlı gelişen perinatal mortalite ve morbidite artışıdır. Prematüritenin sonucu olarak da bazı yenidoğan komplikasyonları oluşmaktadır. Bu komplikasyonların görülme olasılığı gebelik haftası terme yaklaştıkça daha az görülmektedir. Gestasyonel yaş tedavi yaklaşımını belirleyen en önemli parametrelerden biridir. Bu yüzden gestasyonel yaşa bakılarak tedavide bekleme veya acil doğum planlanmasına karar verilebilir.

Bir yandan prematüriteye bağlı komplikasyonları azaltmak için gebelik süresi uzatılmaya çalışılırken, diğer yandan PPROM' un neden olduğu ciddi komplikasyonların (kord prolapsusu, fetal distres, ablasyo plasenta, maternal ve fetal enfeksiyon) gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Tanı çoğu zaman hastadan alınan anamnez ve fizik muayene bulguları ile konulur. Amniyon sıvısının servikal kanaldan akışının görülmesi veya vajende göllenmesinin izlenmesi tanıyı doğrular. Aktif su gelişinin izlenmediği durumlarda tanıda yardımcı olan plasental alfa mikroglobulin-1(PAMG-1) testi yüksek özgüllük, duyarlılık ve kısa sürede sonuç vermesi nedeni ile en çok tercih edilen testlerden biridir.

Bununla birlikte, şüpheli vakaların %10-20' sinde, özellikle sıvı sızıntısı düşük veya aralıklı olduğunda tanıyı doğrulamak için biyolojik belirteçlere ihtiyaç duyulur. Bu durumlarda perinatal komplikasyonları azaltmak ve uygun önlemlerin alınması için hızlı ve güvenilir bir tanı gereklidir. PPROM' daki prognoz, perinatal enfeksiyonu öngörebilecek ve bu nedenle doğum zamanlamasına karar vermede yardımcı olabilecek maternal inflamatuar belirteçlerle bağlantılıdır. Bununla birlikte, şüpheli vakalarda PPROM tanısı ve prognoz için sağlam biyolojik belirteçleri belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

İnflamatuar sitokinlerden biri olan interlökin-6' nın (IL-6) mikrobiyal invazyonlu PPROM' lu hastalarda, koryoamniyonit belirti ve semptomlarının gelişmesinden önce bile, maternal serum ve amniyotik sıvıda düzeyleri yükselir. Maternal serumda IL-6 düzeylerinin ölçülmesi, PPROM' da yaklaşan enfeksiyonu tahmin etmek için daha basit ve daha az invaziv bir yöntemdir.

İnflamatuar hastalıkların regülatör süreçlerinde önemli rol oynayan endokan (endotel hücresine özgü molekül-1, ESM-1) vasküler endotel hücrelerinden salınan çözünebilir bir kondroitin-dermatan sülfat proteoglikandır. Artmış endokan seviyesinin, sistemik inflamasyonun oluşmasında, lenfositlerin inflamatuar bölgeye göçünü sağlayarak önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda; PPROM olan yani 24-37. hafta arası su gelişi olan gebelerde öncelikle maternal serum endokan düzeyleri olmak üzere diğer

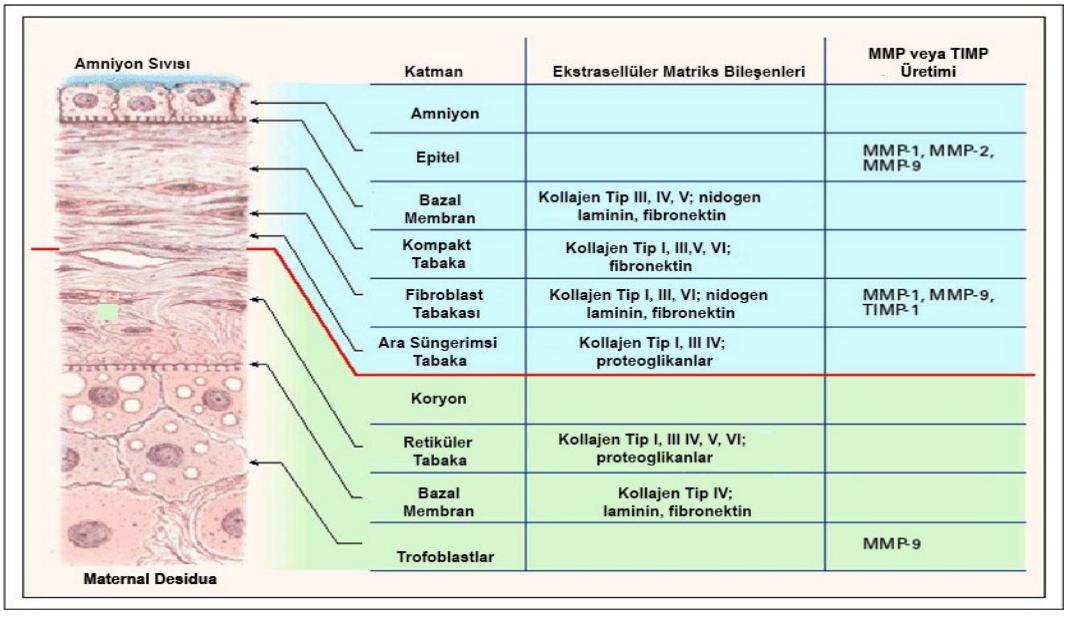
inflamatuar biyobelirteçler olan IL-6, C-Reaktif Protein (CRP) ve lökosit düzeylerinin maternal kandaki konsantrasyonlarının aynı hafta ve özelliklere sahip PPROM olmayan normal gebelere kıyasla belirgin bir fark olup olmadığını araştırmayı amaçlamaktayız.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Membran Anatomisi ve Fizyolojisi

Fetal membranöz yapı fetüsü ve amniyotik boşluğu çevreler, amniyotik ve koryonik membranlardan oluşur. İç tarafta bulunan amniyotik membran amniyon sıvısı ile temas halinde olan yarısaydam, ince bir tabakadır. Dış tarafta bulunan koryonik membran ise daha mat ve kalın bir tabakadır, amniyon zarı ile desidua arasında yer alır (1).

Fetal membranlar, implante olan blastokistin trofoblast tabakasından türetilir. Koryonu oluşturan hücreler blastokist oluşumunun hemen ardından, amniyon 7-8. günlerde ortaya çıkar. Trofoblast tabakası amniyon ve koryona farklılaşır ve daha sonra fetal membranları oluşturur. Makroskobik olarak amniyon koryondan kolayca ayrılabilir. Amniyotik sıvının iç basıncıyla amniyon koryona sadece pasif olarak bağlandığı için koryonla gerçekten kaynaşmaz. Başlangıçta, amniyon koryondan koryonik sıvı ile ayrılır. 14. gebelik haftasının sonunda amniyon ve koryonun füzyonu tamamlanır; kollajenden zengin amniyon rejenerasyonunu sağlayan bir bağ doku tabakasıyla bu iki membran birleşir. Koryon zarı, amniyonu maternal desidua ve uterustan ayırmak için işlev görür (2). Fetal membranlar Şekil 1' de gösterilen katmanlardan oluşur.



Şekil 1: İnsan fetal membranlarının yapısı (3)

Amniyotik membranın kendi vaskülarizasyonu ve innervasyonu olmadığı için gerekli besinleri ve oksijeni yakındaki koryondan ve amniyotik sıvıdan, fetal yüzey damarlarından ve gebeliğin erken dönemlerinde magma retikülere' den alır. Amniyotik epitel fetal ektodermden türetilir ve bu yüzden fetal cilt ve göbek kordonu üzerinde bitişiktir. Bu epitel düz, küboidal ve kolumnar epitelden oluşan tek bir tabakadan oluşur. Plasentanın yakınında bulunan hücreler kolumnar, desiduaya bitişik olanlar ise daha küboid veya basıktır. Amniyotik epitel, filamentli ipliklerle ince bir bağ dokusu tabakasına bağlanan ve kollajen tip IV, laminin, fibronektin ve nidogen bakımından zengin bir bazal membrana dayanır. Epitel tabakasındaki kusurlar, ölmekte olan hücrelerin amniyotik sıvıya atılmasına bağlı olabilir. Gebeliğin erken döneminde amniyotik epitel seyrek olarak mikrovilluslarla kaplıdır ve hamilelik süresince sayısı artar. Bu mikrovillöz yüzey yoğun bir şekilde glikokaliks ile ilişkilidir ki, bu da anyonik bağlanma bölgelerine sahiptir. Bunların intraamniyotik lipid sentezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4-5). Sonraki tabaka stromal katman ve fibroblast katmanına bölünmüş olan amniyotik mezodermdir. Kompakt stromal tabaka kollajen demetleri ve dağınık elastik lifler içerir. Fibroblast tabakası dağınık yerleşimli fibroblast ağı ve birkaç makrofaj içerir. Amniyonun koryona geçişini kolaylaştıran ve koryona bitişik olan tabaka ise zona spongiozadır.

Amniyonun plasentada birçok fonksiyonel rolü vardır. Anyonik makromoleküllere geçirgenlik bariyeri görevi gören membranların yapısal bütünlüğü için esastır. Ayrıca uterus kasılmalarının başlaması ve sürdürülmesi de dahil olmakla doğumun başlangıcında bir rolü olduğu düşünülmektedir. Amniyon aynı zamanda amniyotik sıvının sekresyon ve emilimi de dahil olmakla amniyotik sıvısının sirkülasyonunda yer alır. Ayrıca amniyotik sıvının pH' nın düzenlenmesinden de sorumludur.

Koryonik membran ise 3 tabakadan ibarettir: *intermediate zon* - ekstraembriyonik sölom kalıntısından oluşur (bu tabaka koryonu amniyondan ayırır), ekstraembriyonik mezodermden köken alan *vasküler kollajenöz iç tabaka, vasküler kollajenöz dış tabaka*; bu tabaka maternal orijinli dış tabaka olup desidua kapsülaris içerir. Trofoblastik hücreler bu 2 tabakanın arasında

yerleşim gösterir. Koryonik membran amniyondan kalın olsa da fetal membranların gerim kuvvetine katkısı çok azdır (6).

Embriyonik gelişim için gerekli dokular olan fetal membranların korunma, beslenme, solunum ve atılım ile ilgili önemli rolleri vardır (7).

2.2. Amniyon sıvısı

Erken dönemde amniyotik sıvının kaynağı maternal plazmadır (fetal membranlardan diffüzyonla), aynı zamanda birinci trimesterde fetal cilt geçirgenliği nedeniyle embriyonun plazma volümü de katkıda bulunur. Fetal cildin geçirgenliğinin cildin keratinizasyonundan sonra azalmaya başlaması ile fetal ekstraselüler sıvının amniyotik sıvıya katkısı da azalmaya başlar. Bundan sonra amniyotik sıvının önemli kaynaklarını fetal üriner sistem, fetal gastrointestinal traktus, fetal solunum sistemi oluşturur. Aynı zamanda plasentanın fetal yüzeyi, umbilikal kord ve intervillöz alandaki kandan difüzyon (koryonik plak yolu ile) da amniyotik sıvıya katkıda bulunurlar (5-6, 8). Günlük olarak üretilen fetal idrar, fetal ağırlığın yaklaşık olarak %30'u civarındadır (9). Plasental yetmezlikle ilişkili durumlarda fetal üriner akım hızı azalır, kardiyak yetmezlikle ilişkili durumlarda ise artar. Aynı zamanda fetal üriner sistem obstrüksiyonları da fetal idrar oluşumunu etkileyen nedenlerdendir.

Amniyotik sıvı emiliminde ana yol olan fetal yutma ile fetus ağırlığının yaklaşık %20-25' i kadar amniyon sıvısını yutar. Bu yutmadaki azalma amniyon sıvısında ciddi artış ile sonuçlanabilir (10).

Amniyotik sıvı hacmi gebeliğin evrelerine göre değişkenlik gösterir 10. haftada yaklaşık 30 ml, 16.haftada 200 ml, 33 ile 34 haftada hacim maksimum 984 ml' ye ulaşır. Termde ortalama 836 ml iken 42. haftada ortalama 544 ml' dir ve %98'i sudan oluşmaktadır. Yaklaşık pH 7.10' dur ve osmotik basınç yaklaşık 255 mOsmol' dür (6).

Amniyotik sıvı içerisinde sınırlı miktarda mononükleer fagosit vardır ve nötrofil görülmez. Bunların saptanması amniyotik enfeksiyonun en önemli belirtisidir.

2.3. EMR ve PPROM

2.3.1. PPROM’ un Tanımı

Prematür (erken) membran rüptürü (PROM): Gebelik yaşından bağımsız olarak, doğum eylemi başlamadan en az 1 saat önce fetal membranların spontan rüptürü olarak tanımlanır.

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

Uzamış Erken Membran Rüptürü: Koryoamniyotik zarların açılması üzerinden 24 saat veya daha fazla süre geçmesine rağmen uterin kontraksiyonlarla birlikte doğum eyleminin henüz başlamamış olmasıdır.

2.3.2 EMR ve PPROM İnsidansı

EMR insidansı tüm gebeliklerin %8-10’ da görülürken, PPROM insidansı ise tüm gebeliklerin %3’ de görülmektedir. Çoğul gebeliklerde 2 kat daha fazla rastlanmaktadır (11-12). PPROM, erken doğum için önemli bir risk faktörüdür ve tüm erken doğumların %30-40’ na katkıda bulunur (12). Preterm doğumlar ise tüm perinatal mortalitelerin %75' ini ve yenidoğan ölümlerinin ise %50' sini oluşturur ki, hayatta kalan yenidoğanlar da uzun vadeli morbiditelerden etkilenir (13).

2.3.3 PPROM Patofizyolojisi

2.3.3.1 Fetal Membran Rüptürünün Mekanizması

PPROM’ un etiyopatogenezi net olarak bilinmemekte olup, birçok hipotez ileri sürülmüştür. PPROM’ un amniyotik membranlardaki yapısal eksiklikler nedenli olabileceği hipotezi öne sürülmüş ve araştırmacılar amniyotik membranın kollajen içeriği üzerine incelemeler yapmıştır. Yapılan çalışmalar, özellikle preterm gebelerde membranlardaki Tip III kollajen içeriğinin

azalmasının membranların erken yırtılması ile neden-sonuç ilişkisi olduğunu göstermiştir (14).

Ekstraselüler matriks proteinleri fetal membranlara elastikiyet ve dayanıklılık kazandırır, bunlar amniyon ve koryon içindeki birkaç tip hücre tarafından sentezlenir. Bu proteinlerin katabolizması matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından düzenlenmektedir. Bunlar kollajen yıkımını arttırarak membran bütünlüğünün bozulmasında rol oynar (15). Membranlar normal seyreden gebeliklerde gebeliğin geç dönemlerine kadar stabil kalması düşük MMP düzeyleri ve yüksek TIMP (matriks metalloproteinaz doku inhibitörü) seviyelerine bağlıdır (16). MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-9 seviyelerinin PPROM' lu gebeliklerde amniyon sıvısında daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (17). TIMP ise, MMP' ları bağlayarak membran proteinlerinin yıkımını durdurarak ve membranların bütünlüğünün korunmasında rol oynar. Enfeksiyonlar, inflamasyon, mekanik stres gibi çeşitli patolojik durumlar yukarıda bahsedilen MMP ve TIMP arasındaki dengeyi bozar, böylece PPROM' un başlangıcında rol alan biyokimyasal olaylar gelişir (18). Fetal membranlarda biyokimyasal değişiklikler membranın bütünlük ve elastikiyetinin kaybolmasına ve yırtılmasına neden olur (19).

Gebelik yaşı ilerledikçe, doğum eyleminin başlamasından önce amniyokoryonik membran yapısında bulunan kollajenin tipinde, içeriğinde ve hücre arası matriksteki değişiklikler ile programlanmış bir biyokimyasal işlemin bir sonucu olarak zayıflar ve kasılmaların başlaması ile, uterus içi basıncın artmasına bağlı ek bir fiziksel gerilmeye maruz kalarak zar rüptürüne neden olmaktadır (20).

2.3.4 PPROM' un etiyolojisi

PPROM' un ortaya çıkışı bir dizi risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Çeşitli klinik ve epidemiyolojik faktörler PPROM' un öncüsü olarak kabul edilir. Bunların arasında önceki gebeliğinde PPROM öyküsü olması, düşük sosyoekonomik düzey, obstetrik komplikasyonlar (örneğin, çoğul gebelik polihidramniyos, servikal yetmezlik, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları, servikal konizasyon, serklaj öyküsü ve antenatal travma), davranışsal faktörler

(örneğin, sigara içmek, madde bağımlılığı, kötü beslenme, gebelik sırasında koitus), çevresel faktörler (örneğin, stres ve toksine maruz kalma), düşük VKİ, çinko ve askorbik asit eksikliği, kronik steroid tedavisi, gebelikte geçirilmiş akciğer hastalığı, bağ doku hastalıkları (örneğin, Ehler-Danlos Sendromu, SLE), uterin anomaliler (uterin septum gibi), plasenta dekolmanı (PPROM'un %10-15'ni oluşturabilir), genetik yatkınlık, preterm eylem, mevcut gebelikteki semptomatik kasılmalar, gizli koryoamniyonit ve fetal membran apoptozunu destekleyen endokrin sinyaller de dahil olmak üzere fetüsten gelen biyokimyasal sinyaller de rol oynamaktadır (21,110).

Ürogenital yol enfeksiyonları ile PPROM'u ilişkilendiren özgün kanıt bulunmaktadır. Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis ve Trichomonas vaginalis preterm eylem ile beraberlik gösteren genital yol patojenleridir (22). Grup β- hemolitik streptokok (GBS) kolonizasyonu, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ve PPROM ile ilişkilendirilmiştir (23). Bakteriyel vajinozisin üst genital yola bakteri kolonizasyonununu kolaylaştıran bir ortam oluşturup oluşturmadığı net olmamasına rağmen bakteriyel vajinoz, PPROM da dahil olmakla spontan preterm doğumlarla bağlantılıdır (24). Bakteriyel invazyon membran rüptürünü direkt proteazların sekresyonu yolu ile kolaylaştırabilir ve lokal sitokinler prostaglandinlerin ve metalloproteinazların konak immün yanıtını uyarabilmektedir. PPROM tanısı alan kadınlardan alınan amniyosentez örneklerinden yapılan amniyotik sıvı kültüründe pozitiflik intrauterin enfeksiyona klinik şüphe olmasa bile yüksek oranda izlenmiştir (%25-30)(25, 26). Bu bulguların bir kısmı membran rüptürü sonrası asendan enfeksiyonu gösterse de PPROM patogenezinde asendan kolonizasyon ve enfeksiyonun rolü olduğu olasıdır.

Her ne kadar vajenden amniyon mayii gelişi ani bir durum gibi görülse de subakut ve hatta kronik bir durumun membran rüptürüne neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır.

Gebelik sırasında yapılan invaziv işlemler (koryon villus örneklemesi, amniyosentez, fetoskopi ve serklaj gibi) membranlara zarar vererek amniyotik sıvı sızıntısına neden olabilir, fakat bunlar nadiren PPROM nedeni olabilmektedirler (27).

2.3.5 PPROM'un klinik bulguları

Hastalar genellikle vajenden normal vajinal akıntıdan daha fazla miktarda olan ve aniden fışkırır tarzda berrak sıvı gelişi tariflemektedir. Sıvı gelmesi hissiyatı sadece fışkırır tarzda değil, aynı zamanda daha az miktarda sürekli veya aralıklı olmakla, bazen de sadece ıslaklık hissetmesi şeklinde de olabilmektedir.

2.3.6 PPROM'un tanısı

2.3.6.1 Anamnez ve Fizik muayene

PPROM tanısı anamnez, klinik şüphe, fizik muayene ve laboratuvar bilgilerine dayanır. Bunlarla olguların %90'ından fazlasında tanı konulmaktadır.

Hastanın muayenesinde steril spekulum yardımı ile servikal kanaldan aktif olarak gelen veya posterior fornikste biriken berrak amniyon sıvının doğrudan görüntülenmesi kesin tanı koydurur (28). Eğer yapılan spekulum muayenesinde aktif olarak amniyotik sıvı gelişi görülmezse hastaya valsalva veya öksürük manevrası yaptırılarak eksternal servikal os' tan aktif olarak amniyotik sıvı gelişi olup olmadığına bakılır. Hasta aktif eylemde olmadığı sürece enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla mümkün olduğu kadar vajinal tuşeden kaçınılmalıdır (29).

Çalışmalarla 24 saati geçen sürede vajinal tuşe yapılması maternal ve fetal enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (30) . Aynı zamanda sık vajinal tuşe yapılmasının doğumun latent periyodunu azalttığı da çalışmalarla gösterilmiştir (31).

2.3.6.2 PPROM’da Ultrasonografi

Membran rüptürü gelişen gebelerde tanıda yardımcı olan diğer yöntem ultrasonografik değerlendirmedir. Genellikle bu hastalarda oligohidramniyos gelişmektedir. PPROM’ lu gebeler üzerinde yapılan çalışmalarda gebelerin %67,2’ de düşük AFİ (amniyotik sıvı indeksi) ve %46,9’da ise düşük MVP (tek vertikal cep ölçümü) görülmüştür (32). Fakat amniyotik sıvının normal seviyelerde saptanması membran rüptürünü ekarte ettirmez.

PPROM nedeniyle hastaneye yatırılan ve 26-32. gebelik haftalarında olan gebeler üzerinde yapılan çalışma sonuçlarına göre, erken membran rüptürü ile komplike olan gebelerde AFİ’ nin <5 cm olmasının gebeliğin kötü prognozunu öngörmede bir uyarı olarak düşünülmesi gerektiğini göstermiştir (33).

2.3.6.3 Vajinal pH ölçümü (Nitrazin testi)

Fizik muayene ve ultrasonografi ile tanı konulamayan durumlarda bazı tanı testleri kullanmaktadır. Bunlardan biri de vajinal pH ölçülmesidir. Yapılan çalışmalar ortalama vajinal pH'ı 4.5 veya daha düşük olanlara kıyasla vajinal pH'ı 4.5'in üzerinde olanların üç kat daha fazla PPROM riski olduğunu göstermiştir (34) .Gebelerde normalde 4,5-6 arası olması gereken vajinal pH, PPROM’ da amniyotik sıvı pH’ sının 7,1-7,3 arasında olması nedeniyle bazik değerlere doğru değişir. Nitrazin şeridi ile ölçülen vajinal pH değeri 6.5 üstünde olması testin pozitif olduğunu gösterir. Testin yalancı negatiflik ve pozitiflik oranının %5’ in üzerinde olması sebebiyle günümüzde pek tercih edilmemektedir (35).

2.3.6.4 Ferning veya Eğrelti otu testi

Bu test vajen orta kısım veya arka forniks sıvısı üzerinde yapılır. Steril çubuk yardımı ile alınan örnek havada 10 dakika kurutulduktan sonra mikroskop altında değerlendirilir. Amniyotik sıvı proteinlerinin ve tuzlarının etkileşimi sonucu mikroskopik dallanan kristallerin görülmesi ile PPROM tanısı desteklenir (Ferning belirtisi) (36). Testin duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %88,2’dir. Servikal mukus ile kontaminasyon olursa yanlış pozitif bir sonuca

yol açabilir. Alevle veya daha az bir sürede kurutma zamanı yanlış negatif sonuç alınabilir. Ferning testi, mekonyumlu ve yetersiz miktarda amniyon sıvısı varlığında, fazla miktarda kanama ve yoğun vajinal akıntı olduğu durumlarda yanlış negatif sonuçlar verebilir (37).

2.3.6.5 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1 (IGFBP-1)

Amniyotik sıvıda IGFBP-1 düzeylerinin 100-1000 kat daha fazla olduğu bulundu ve vajinal sıvıda IGFBP-1'in saptanması PPROM tanısında yardımcı olabilir (39).Bu test IGFBP-1'e karşı iki monoklonal antikorun ve immün kromatografinin kullanımına dayanmaktadır. Çubuk üzerinde 1 mavi çizgi görülmesi, testin doğru yapıldığı anlamına gelir ve vajinal sıvıda IGFBP-1 olmadığını gösterir, iki mavi çizgi olması ise, numunenin 25 µg/L'nin üzerinde IGFBP-1 içerdiğini ve testin membran rüptürü açısından pozitif olduğunu gösterir. PPROM tanısını destekleyen yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip bir test olup tanıda yardımcıdır.

2.3.6.6 Plasental Alfa Mikroglobülin-1 (PAMG-1)

Şüpheli membran rüptürü durumunda kullanımı giderek artmakta olan diğer tanısal test PAMG-1 testidir. PAMG-1 desidual dokudan salınır (40). Bu fetal glikoprotein ilk kez 1976 yılında D.Petrunin tarafından amniyotik sıvıdan izole edilmiştir. Bu test vajinal sıvıda immunokromotografi yöntemiyle PAMG-1'in tespit edilmesine dayanmaktadır. Spekulum kullanımına gerek duyulmadan bir dakika boyunca vajene yerleştirilen bir çubuk sonrasında içerisinde çözücü solüsyon olan bir şişede bir dakika boyunca tutulur. Daha sonra test şeridi bu şişeye batırılarak 5-10 dakika bekletilir. İki çizgi oluşumunun görülmesi membran rüptürü tanısını doğrular. PAMG -1 uygulanan 100 kadın üzerinde yapılan çalışmalar ile duyarlılık %92,7 ve özgüllük %100 olarak bulunmuştur (41).



Şekil 2. PAMG-1 testi

2.3.7. PPROM' da Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Asendan enfek siyonlara karşı bariyer görevi gören fetal membranlar rüptüre olduğu zaman maternal ve fetal birçok komplikasyona yol açmaktadır. Membran rüptürünün 37. haftadan önce görüldüğü durumlarda bu komplikasyonların görülme oranı daha da artmaktadır. Fetal veya maternal enfeksiyon PPROM' un en sık ve önemli komplikasyonudur. Gestasyonel hafta azaldıkça ve membran rüptür süresi uzadıkça enfeksiyon riski de artış göstermektedir. PPROM gebeliklerin yaklaşık %3'ünü komplike eder ve preterm doğumların yaklaşık 1/3'ten sorumludur (43).

Membranların rüptürü ile ortaya çıkan fetal komplikasyonlar; perinatal enfeksiyonlar, fetal distres, kord basısı, fetal deformasyon, prematürite, oligohidramniyos nedenli gelişen fetal pulmoner hipoplaziye bağlı meydana gelen perinatal morbidite ve mortalitedir (44).

Fetal ve neonatal morbidite ve mortalite riskleri, oligohidramniyosun şiddetinden, latent süreden ve PPROM' daki gebelik yaşından önemli ölçüde etkilenir.

Maternal enfeksiyon

Anne için birincil komplikasyon enfeksiyon riskidir. Maternal enfeksiyon koryoamniyonit (fetal membranların inflamasyonu), endometrit ya da sepsis gibi klinik durumlar şeklinde ortaya çıkar.

Mikroorganizmalar tarafından salgılanan proteazlar veya sekonder inflamatuar doku yanıtları membran yapısını değiştirerek rüptür veya erken doğumla sonuçlanabilir. GBS dahil bilinen patojenik organizmalarla kolonize olan kadınlarda PPROM riski önemli ölçüde artmaktadır. Enfekte PPROM vakalarının, enfekte olmayanlara kıyasla erken doğum yapma olasılığı daha yüksektir (45). GBS taşıyıcılık durumu bilinmeyen PPROM ile başvuran tüm kadınlardan GBS için perineal ve perianal (servikal değil) kültür alınmalıdır (27).

Koryoamniyonit, erken gebelik döneminde uzamış PPROM, şiddetli oligohidramniyos, çoklu vajinal muayene yapılan kadınlarda daha sık görülür. PPROM' da doğum kararı için önemli bir endikasyon oluşturan klinik koryoamniyonit belirtilerinin tanımlanması oldukça önemlidir. Klinik koryoamniyonit; maternal ateş yüksekliği (≥ 38°C), maternal ve fetal taşikardi, lökositoz (>15000), uterin hassasiyet ve kötü kokulu vajinal akıntı ile karakterizedir (46). Koryoamniyonit sepsis, DİC (dissemine intravasküler koagülopati), yetişkin tip respiratuar distres sendromu ve renal yetmezlik gibi maternal komplikasyonlara yol açar (47). PPROM' lu kadınların %2 ila %13'ünde postpartum endometrit görülür (27).

Oligohidramniyos

PPROM' u izleyen uzamış oligohidramniyos/ anhidramniyos, %80'e varan perinatal mortalitesi olan bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimine yol açabilir (48).

Oligohidramiyos gelişen PPROM olgularında sezaryen doğum oranları da belirgin olarak artmış izlenmektedir. PPROM sonrası yüksek rezidü amniyotik sıvı seviyeleri fetal sağkalımda artış ve maternal komplikasyonlarda artış olmaksızın doğumun latent fazının uzaması ile ilişkili bulunmuştur (49).

PPROM sonrası oluşan oligohidramniyos daha kısa latent faz, daha yüksek klinik koryoamniyonit oranı, daha yüksek acil sezaryen oranı ve daha düşük 1. dakika Apgar skoru ile ilişkili bulunmuştur (50).

Strorness-Bliss ve ark., AFİ en derin dikey cepte ≥1cm ve <1 cm olan iki hasta grubunu karşılaştırmış ve ilk gruptaki 10 olgudan 6'sının neonatal ölüm olmadan canlı doğum yapmış olduğunu, ikinci gruptaki 12 olgudan sadece 1'inin canlı doğum yapmış olduğunu belirtmişlerdir (49).

Ablasyo plasenta

PPROM ile komplike olan gebelerin %4-12'sinde plasental ablasyon görülmektedir. İntrauterin enfeksiyon ve oligohidramniyos durumlarında ablasyo plasenta sıklığı artmaktadır (51).

Bekleme ile yönetilen PPROM ile komplike gebelikler ablasyo plasenta açısından ciddi risk taşımaktadır. Bu gibi durumlarda membran rüptürü çoğunlukla kanamadan önce gerçekleşir. Bu durum hastayı intrapartum fetal sıkıntıya yatkın hale getirebilir (52).

Kord prolapsusu

PPROM vakalarında karşımıza çıkabilen diğer bir komplikasyon kord prolapsusudur. Özellikle nonverteks gelişlerde umblikal kord prolapsusu riski

%11 oranında görülmektedir (53). Umblikal kord prolapsusu, term vakalara göre preterm vakalarda daha sık görülür.

Umbilikal kord prolapsusunun kötü perinatal sonuçlara yol açabileceği düşünülmektedir. Çünkü kord prolapsusu fetüs ile annenin pelvisi veya yumuşak dokuları arasında göbek kordonunun sıkışmasına ve muhtemelen vajinadaki düşük sıcaklık nedeniyle göbek kordonunun vazospazmına neden olur (54).

Fetal ve neonatal enfeksiyon

Fetal membranların yırtılması fetüsü dış ortamdan koruyan bariyerin ortadan kalkmasına neden olur. Daha sonra vajinal asendan yolla gelen organizmalar uterus boşluğuna doğru yükselerek amniyonit'e ve enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu veya hematojen yolla fetal enfeksiyona yol açmaktadır. Asendan enfeksiyon kavramı, invaziv manevraları takiben doğumun 12 saatten fazla gecikmesi ile artan koryoamniyonit ve neonatal enfeksiyon riski ile desteklenmektedir (55).

Koryoamniyonit fetüs açısından bir dizi komplikasyona neden olur. Bunlara fetal enfeksiyon, sepsis ve fetal ölüm dahildir. Fetal inflamatuar yanıt sendromu (FIRS) olarak adlandırılan enfeksiyona fetal yanıt, serebral beyaz cevher hasarına neden olabilir ve serebral palsi ve diğer kısa ve uzun süreli nörolojik defisitlere neden olabilir. Neonatal enfeksiyonlar menenjit, konjenital pnömoni, sepsis ve geç başlangıçlı bakteri ya da mantar enfeksiyonu olarak rastlanmaktadır. Diğer sebeplerle meydana gelen erken doğumlara kıyasla neonatal sepsis riski PPROM nedeniyle gelişen erken doğumlarda 2 kat yüksektir (56).

Özellikle membran rüptürü sonrası konservatif yaklaşım ile yönetilen PPROM' larda gelişen koryoamniyonit olgularında çok erken hafta prematür doğumlarda periventriküler lökomalazi, serebral palsi, bilişsel bozukluklar ve ölüm sık rastlanmaktadır. Mevcut literatüre göre, koryoamniyonitin prematür bebeklerde hem serebral palsi hem de periventriküler lökomalazi (PVL) ile ilişkili olduğu görülmektedir (57).

Prematürite

PPROM' un majör komplikasyonu yüksek mortalite ve morbidite riskleri ile ilişkili olan preterm doğumdur (58). BPD, respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriyozis (PDA), yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatış ve neonatal sepsis prematürite komplikasyonlara örnektir (59). PPROM sonrası görülen ciddi komplikasyonlar arasında en sık görülen RDS'dir. Hasta popülasyonları arasında PPROM' un prematüriteye göreceli katkısı büyük oranda farklılık göstermektedir. Bununla beraber son 10 yılda sıklığı azalmış gibi görünüyor.

Pulmoner hipoplazi

Gebeliğin 2.trimesterindeki pulmoner gelişimin kanaliküler fazında terminal bronşiol ve alveol yetersizliğinden kaynaklanan oligohidramniyosa bağlı gelişen önemli bir komplikasyondur (60).

İkinci trimester PPROM olgularında pulmoner hipoplazi, %6 oranında komplikasyon ve bunların içinde %70 mortalite oranına sahiptir (61).

Pulmoner hipoplazide yenidoğanda görülen ve tanıyı destekleyen klinik bulgular bunlardır: inatçı pulmoner hipertansiyon, şiddetli respiratuar distres ile birlikte göğüs kafesinin küçük olması ve radyolojik olarak az havalanan koni şekilli akciğer ve diyafram yükselmesidir.

Fetal ve neonatal asfiksi

PPROM sonrası fetal distres preterm doğum ve membranları intakt olan gebelere göre daha sık görülür. Bunun nedeni genellikle oligohidramniyos nedeniyle kord basısı riskinin artmasıdır, ayrıca koryoamniyonit ve plasental fonksiyon bozukluğu da katkıda bulunur (62).

Deformasyon ve kontraktürler

Uterusun basısı ve hareket kısıtlılığından kaynaklanan iskelet ve diğer yumuşak doku deformasyonları oligohidramniyos dizisinin bir parçası olarak rapor edilmiştir (63). PPROM vakalarında deformasyonlar oligohidramniyosun süresi ve ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkilidir (64). Fetal hareketlerin azalmasıyla birlikte uzamış latent süreyi yansıtan ciddi pozisyonel deformasyonlara sıklıkla pulmoner hipoplazi eşlik eder ve artmış perinatal mortalite ile ilişkilidir (64).





Şekil 3. PPROM sonrası oluşan oligohidamniyos durumunda yenidoğanda görülen deformiteler; A: Dizlerin hiperekstansiyonu, B: Dirsekte hafif kasılma (65)

2.3.8. PPROM'un öngörüsü

PPROM' un öngörülmesi ve önlenmesi komplikasyonların önüne geçilmesi açısından çok önemlidir. Öncesinde PPROM hikayesi olanlarda mevcut gebelikte PPROM tekrarlama riski %10 ile %32 arasında değişmektedir, ancak

en sık görülen komplikasyon preterm doğumdur ve riski gebelik haftası azaldıkça artmaktadır (66).

Hem nullipar hem de multipar kadınlarda ultrasonla tespit edilen kısa servikal uzunluk (<25 mm) ve düşük VKİ (<19.8kg/m2) olması sonraki gebelikte PPROM ile ilişkilendirilmiştir.

23-24 gebelik haftasında toplam 2929 kadının incelendiği çok merkezli bir çalışmada demografik ve klinik özellikler, servikovajinal fetal fibronektin ve bakteriyel vajinoz değerlendirilmiş, vajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçülmüş. Kısa servikal uzunluk, PPROM nedenli önceki preterm doğum öyküsü ve pozitif fetal fibronektin testinin birlikteliği, mevcut gebelikte PPROM nedenli erken doğum ile yüksek oranda ilişkili bulunmuş. Ancak PPROM nedenli erken doğumun öngörülmesi için bu testlerle geniş tabanlı bir tarama programı şu anda rutin olarak önerilmemektedir (67).

2.3.9. PPROM olan gebeye yaklaşım

PPROM' un yönetimi, intraamniyotik enfeksiyon riskine ve bunun anne ve bebek üzerindeki sonuçlarına karşı gebeliğin uzamasının yararlarını dengeleyen bir yaklaşım gerektirir (68,69).

Bekleme ile yönetilen PPROM vakalarında genel yaklaşımlar:

Genel olarak PPROM' un bekleme ile yönetimi enfeksiyon, plasenta dekolmanı, umblikal kord kompresyonu, fetal iyilik hali ve doğum açısından periyodik değerlendirme amaçlı hastaneye başvurmayı içermektedir. Hastalar PPROM' dan 48 saat sonra intrauterin enfeksiyonu düşündüren klinik veya biyolojik belirti olmadan klinik olarak stabil ise evde bakım yönetimi mümkündür (70). En uygun değerlendirme sıklığı konusunda fikir birliği yoktur,

ancak fetal büyümenin periyodik ultrasonografik monitörizasyonu ve periyodik fetal kalp hızı monitörizasyonu kabul edilebilir bir stratejidir. Ateş yüksekliği intrauterin enfeksiyonu gösterir, preterm gebelikte koryoamniyonitin hızlı tanısı, yüksek düzeyde şüphe gerektirir çünkü erken belirti ve semptomlar belirsiz olabilir. Ateş yokluğunda diğer klinik kriterlerin enfeksiyon tanısı için değişken duyarlılığı ve özgüllüğü vardır. Lökosit sayısı ve diğer enflamasyon belirteçlerinin seri takiplerinin, özellikle de antenatal kortikosteroid uygulaması yapılmış ise yararlı olduğu kanıtlanmamıştır ve enfeksiyonun klinik bir bulgusu olmadığında yararlı değillerdir (71).

2.3.10. PPROM' da tedavi

Antibiyotikler

PPROM' un konservatif tedavisinde antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir. Enfeksiyon PPROM' un nedeni veya sonucu olabilir. Latent periyodun 12 saati aştığı durumlarda enfeksiyona bağlı morbiditede belirgin artış izlenmiştir (72).

Yapılan çalışmalarla, enfeksiyonun azaltılmasına bağlı maternal, fetal ve neonatal morbiditelerde belirgin azalma görülmüştür (73). Çok sayıda randomize kontrollü çalışmalar, antibiyotik tedavisinin membran rüptüründen sonra latent süreyi önemli derecede uzattığı ve koryoamniyonit'i, yenidoğan enfeksiyonunu, İVK sıklığını ve diğer yenidoğan komplikasyonlarını azalttığını göstermiştir.

PPROM olan kadınlar için rutin antibiyotik kullanımı, gebeliğin uzaması ve bazı kısa dönem yenidoğan morbiditelerinde iyileşme ile ilişkilidir, ancak perinatal mortalitede anlamlı bir azalma yoktur (74).

PPROM' da tedavi rejimi şu şekilde düzenlenmektedir: 1 gram azitromisin tek doz ve 2 gram ampisilin 6 saatte bir 48 saat süre ile verildikten sonra 5 gün boyunca 12 saatte bir amoksisilin şeklinde toplam 7 gün tedavi önerilmektedir (75). Eğer hastada penisillin alerjisi varsa tedavi tek doz azitromisin 1 gram, 2 gün süre ile klindamisin 3x900mg (IV), 5 mg /kg' den 24 saatte bir 2 doz gentamisin (IV) başlanıp ardından 5 gün boyunca 3x300 mg klindamisin (oral)

şeklinde uygulanabilmektedir. (76). Antibiyotik tedavisinin 10 günden fazla uzatılmasını destekleyecek veri yoktur (66).

Alternatif rejimlerden seftriakson, klaritromisin ve metronidazol kombinasyonu, erken PPROM'lu hastalarda intraamniyotik inflamasyonu/ enfeksiyonu tedavi edebilir ve önleyebilir. Son zamanlarda bu rejimin kullanımının uzamış bir latent süresi ve azalmış funisit sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (77).

GBS enfeksiyonu ciddi neonatal sepsisin önde gelen nedenidir (78). Doğum öncesi membran rüptürü tanısı konduktan sonra, eğer daha önce 5 hafta içinde yapılmamışsa GBS kolonizasyonunu tespit etmek için kültür alınmalıdır (66). Doğumun kaçınılmaz olduğu ve GBS testi pozitif sonuçlanan durumlarda profilaktik tedavi başlanmalıdır. GBS kemoprofilaksisinin erken başlangıçlı neonatal GBS sepsis insidansını ve mortalitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, önceki 5 hafta içinde GBS için negatif bir perineal kültür belgelenmedikçe, erken doğum tehdidi oluşturan tüm kadınlar için endikedir (79, 80). Tercih edilen tedavi yöntemi intravenöz penisilindir.

Kortikosteroidler

PPROM oluşan, özellikle 23-34. gebelik haftasında olan preterm bebekler erken yenidoğan ölümü ve RDS riski altındadır. RDS sürfaktan eksikliği ve olgunlaşmamış akciğer gelişiminin bir sonucu olarak gelişir. Bu nedenle, antenatal kortikosteroidler de dahil olmak üzere preterm doğan bebeklerde RDS insidansını azaltabilen tedaviler büyük önem taşımaktadır (81).

Kortikosteroidlerin RDS insidansını önemli ölçüde azaltması dışındaki diğer yararlı etkileri arasında yenidoğan ölümü, serebroventriküler kanama (SVK), NEK, enfeksiyöz hastalık ve YYBÜ' de yatışta azalma sayılabilir. Anne için, kortikosteroid kullanımının ölüm, koryoamniyonit veya lohusalık sepsisi riskini arttırdığı gösterilmemiştir (82).

Kortikosteroidlerle tedavi seçimi, iki ardışık gün boyunca tek bir betametazon enjeksiyonu (12 mg IV/İM 24 saat arayla) veya deksametazondur

(her 12 saatte bir 6 mg IV/IM). Maksimum etki doğum kortikosteroid yapıldıktan 24 saat sonra ve 7 gün içinde gerçekleşirse elde edilir. 1 hafta içinde doğumun gerçekleşmediği durumlarda akciğer maturasyonu kontrol edilerek gerekirse doz tekrarı yapılmalıdır. Deksametazonun, glükokortikoid reseptörlerine daha büyük bir afinitesi olmasına rağmen, betametazon daha uzun bir yarı ömre sahiptir (83). Betametazon, deksametazona kıyasla RDS'nin önlenmesinde üstündür; ancak deksametazon, daha az İVH ve daha kısa YYBÜ kalış süresi gibi bazı üstünlüklere sahiptir (81).

Tokolitik tedavi

PPROM olgularında rutin tokolitik tedavinin faydası izlenememiştir ve tedavideki yeri sınırlıdır (84).

Tokolitik tedaviler doğuma kadar geçen süreyi en az 48 saat uzatabilmek (kortikosteroid tedavisinin etkin olabilmesi için) veya üçüncü basamak bir bakım merkezine transfer için gerekebilmektedir. Bu tedavi süresi 48 saati geçmemelidir.

Çalışmalarda tokolitik tedavinin perinatal morbidite ve mortalite üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Tüm bu bilgilere dayanarak PPROM gelişen gebelerde tokolitik tedavi verilmesi kar zarar açısından tartışmalı bir konu olmuştur (85).

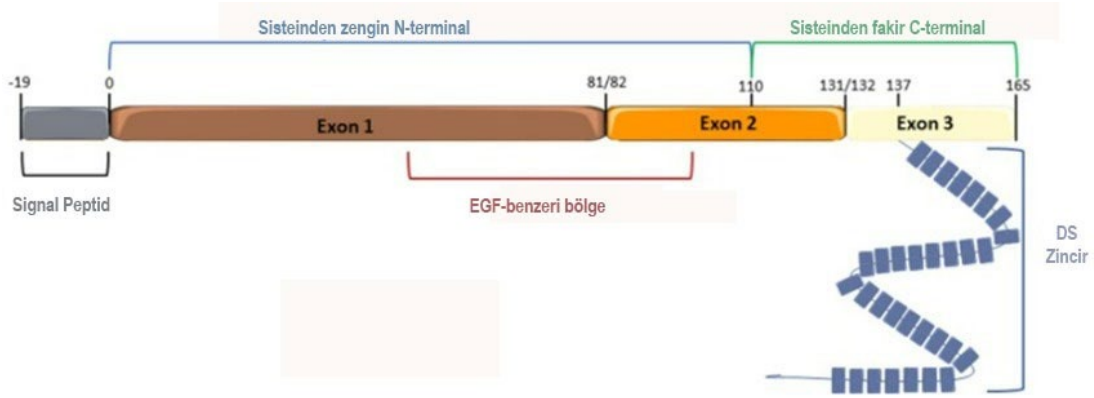
Magnezyum-sülfat kullanımı

Randomize kontrollü çalışmalar, fetal nöroprotektif amaçla kullanılan maternal magnezyum-sülfat tedavisinin 32 haftadan önce doğumun beklendiği durumlarda hayatta kalan bebeklerde serebral palsi riskini azalttığını göstermiştir (86). Bu çalışmalar içerisinde en büyük ölçekli olan araştırmada olguların %85'inde 24-32. gebelik haftasında PPROM tespit edilmişti (87). Beklenen preterm doğum öncesi magnezyum-sülfata maruziyet, orta ve şiddetli serebral palsi veya ölüm riskini azaltmamış, ancak hayatta kalanlar arasında serebral palsi oranını azaltmıştır. Fetal nöroproteksiyon için optimal tedavi rejimi belirsizliğini korumaktadır ve farklı denemelerde farklı rejimler

kullanılmaktadır. Kullanılan tedavi rejimi ne olursa olsun, 32. gebelik haftasından önce PPROM olup yakın zamanda doğum riski altında olduğu düşünülen gebeler, magnezyum-sülfatla fetal nöroprotektif tedavi için aday olarak değerlendirilmelidir (87).

2.4. Endokan

Vasküler endotel hücrelerine oldukça sınırlı dağılımı nedeniyle**,** bu molekül başlangıçta ESM-1 (endotel hücresine özgü molekül-1) olarak adlandırıldı. Endokan, 165 amino asitlik bir polipeptit ve 137. pozisyondaki serin kalıntısına kovalent olarak bağlı tek bir dermatan-sülfat zincirinden oluşan, 50 kDa'lık çözünür bir proteoglikandır (88). İlk defa 1996 yılında, Lassalle ve arkadaşları tarafından umblikal ven endotel hücresinde tanımlanmıştır (89). Sonrasında farklı dokuların endotel hücrelerinde ve adipoz dokularda ekspresyonu gösterilmiştir. Vasküler endotelden dolaşıma salındıktan sonra kanda serbest halde bulunmaktadır (90).



Şekil 4: Endokanın yapısı (91)

Endokan üretiminin kesin düzenleyici mekanizması tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, son çalışmalar bir dizi sinyal yolunun ve biyoaktif aracıların rol oynadığını göstermektedir. VEGF-A, VEGF-C, IL-1, TNF-α, TGF-β1 ve FGF-2 endotel ekspresyonunu artırırken, fosfatidilinositid 3- kinazlar (PI3K) ve interferon-γ endotel ekspresyonunu azaltır (92, 93).

Vasküler endotel hücreler tarafından eksprese edilen bu dermatan-sülfat proteoglikan, sağlıklı bireylerin kan dolaşımında serbestçe dolaşırken bulunmuştur (88).

Aynı zamanda biyoaktif molekül olarak bilinmekte olup çeşitli mediatörlerin salınması ve reseptör/ligand etkileşimlerinin düzenlenmesi yoluyla hücre çoğalması, pıhtılaşma, tümör invazyonu ve neovaskülarizasyon dahil çeşitli biyolojik süreçlerde etkindir.

Doku ekspresyonundaki veya serum endokan seviyesindeki bir artış, inflamasyon ve tümör progresyonu ile ilişkili belirgin patofizyolojik değişiklikler olan endotelyal aktivasyonu ve neovaskülarizasyonu yansıtır (94).

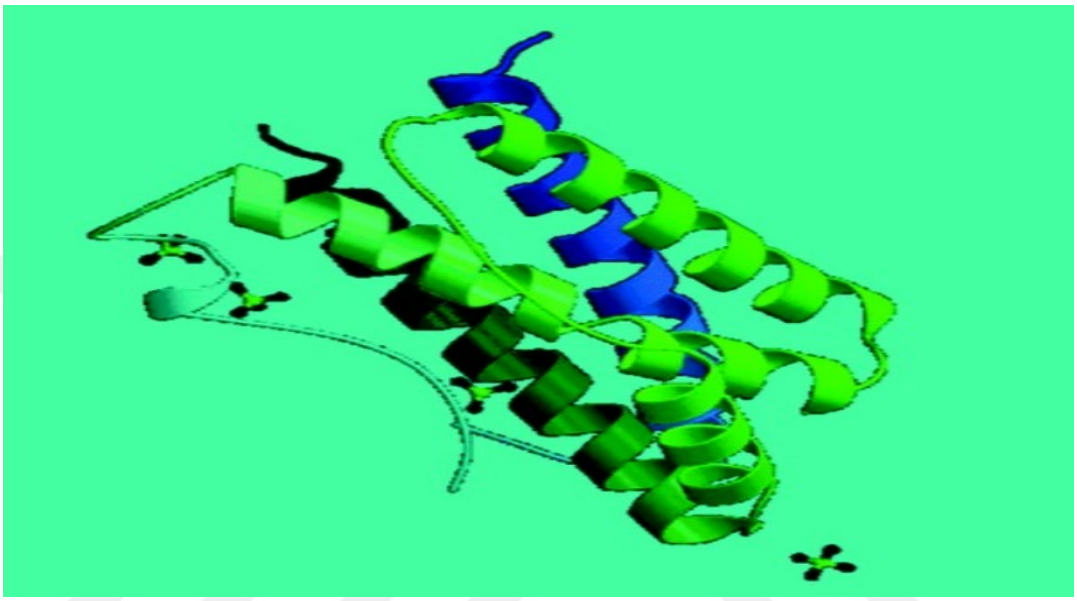
İnflamatuar mediatörler (IL-1, TNF-α) endokan ekspresyonunu indüklediğinden, bu çözünür proteoglikanın kan seviyeleri inflamasyonun varlığını, ciddiyetini ve tedaviye yanıtı yakından yansıtabilir (95).

Hipertansiyon, septik şok, akciğer kanseri, kolon kanseri ve böbrek hastalarında serum endokan seviyesi yükselir (96). Paulus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek endokan seviyesi ile sepsis arasında ilişki gösterilmiştir (97).

Gebeler üzerinde daha çok preeklamptik hastalarda endokan düzeyi ile ilgili çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda endokan düzeyinin preeklamptik gebelerde belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (96). PPROM'lu gebeler üzerinde endokan düzeyi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. N.İflazoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada PPROM 'lu hastalarda kontrol grubuna kıyasla endokan düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (98).

2.5. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, 28 amino asitlik bir sinyal peptiti de dahil olmak üzere 212 amino asitten oluşur ve geni, 7p21 kromozomuna haritalanmıştır (99).



Şekil 5: IL-6' nın üç boyutlu yapısı (100)

B hücre farklılaşma faktörü olan IL-6 inflamatuar hastalık, enfeksiyon, hematopoez ve onkogenezde rol oynayan pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar etkilere sahip olan sitokindir (101).

IL-6 makrofajlar, koryon, desidual hücreler ve amniyon tarafından üretilir. Enfeksiyonun başlangıç aşamasında lokal bir lezyonda IL-6 sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere giderek CRP, serum amiloid A, fiibrinojen, haptoglobin ve α1-antikimotripsinin hızlıca üretilmesini sağlar (102).

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak anında ve geçici olarak üretilen IL-6, akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve immün reaksiyonların uyarılması yoluyla konak savunmasında katkıda bulunur. Ekspresyonu, transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen, IL-6' nın düzensiz ve

sürekli sentezi, kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde patolojik bir etki yapar (103).

Yapılan çalışmalarda, IL-6 preterm doğum ve PPROM hastalarında maternal serum, amniyotik sıvı ve vajinal sekresyonlarında anlamlı derecede yükseldiği bulunmuştur (104). PPROM vakalarında enfeksiyonun tespiti için rutin olarak kullanılan parametrelere (CRP, lökositoz, vücut sıcaklığı ve fetal kalp hızı) ek olarak sitokinlerin, özellikle IL-6'nın etkili olup olmadığının araştırılmasına ihtiyaç vardır. IL-6, subklinik koryoamniyonit tanısında rutin inflamatuar parametreleri destekleyebilir, hatta değiştirebilir ve fetüsün zamanında doğumuna karar verilmesine yardımcı olabilir (105).

2.6. C-Reaktif Protein

CRP, inflamasyona yanıt olarak karaciğer tarafından salgılanan bir akut faz proteini olup, molekül ağırlığı 118.000 dalton olan, 5 subünitten oluşmuş, pentraksin ailesinin bir üyesi bir polipeptittir. Yarılanma ömrü yaklaşık 19 saat olan CRP' nin sentezi TNF-α, IL-1, IL-6 ve prostaglandinler tarafından stimüle edilmektedir. Normalde plazma konsantrasyonları çok düşük düzeyde seyreden CRP' nin travma, doku hasarı ve inflamasyon sonrası düzeyi birkaç kat artar. Enfeksiyona özgü değildir ancak birçok inflamatuar, enfektif ve malign durumun tanısında kullanılan bir belirteçtir. CRP, çelişkili raporlara rağmen obstetride yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle enfeksiyonun klinik belirtilerinin yokluğunda PPROM' u takiben koryoamniyonitin erken teşhisinde fayda sağlayabilir (106).

2.7. Lökosit

Gebelikte fizyolojik lökositoz görülmektedir. Lökosit sayımı, gebelik haftası arttıkça fizyolojik olarak artış göstermektedir. Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde lökosit sayısı 9 bin ile 15 bin hücre/μL arasında değişmektedir.

Bu sayı 20 bin hücre/μL'yi aştığında kadınların acil değerlendirilmesi önerilmektedir (107).

Yapılan çalışmalarda PPROM olan hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında maternal serumda lökosit, IL-6 ve haptoglobin değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (108).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif kesitsel kontrollü çalışma olarak tasarlanmıştır. Araştırmaya Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi' de yatmakta olan PPROM tanısı alan 24-37. hafta arasındaki gebeler ile Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Gebe Polikliniği' ne PPROM olmayan, kontrol amaçlı başvuran 24-37. hafta arasındaki gebeler alındı. Çalışmaya hastane etik kurulundan 30.03.2022 tarihli alınan 20.478.486 karar no'lu onay ile başlandı. Çalışmada kullanılan malzemeler Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2022-142 no'lu proje ile desteklenmiştir. Çalışmaya katılan gebelerin hepsi çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı gönüllü olur formu ile onamları alınmıştır. Hastalardan alınan numuneler Celal Bayar Üniversitesi Merkezi Laboratuvar, Tıbbi Biyokimya Birimi'nde çalışılmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonunda belirtilen prensiplere uyularak yapıldı.

Çalışmaya 30 PPROM ve 30 kontrol olmakla toplam 60 hasta dahil edilmiştir. PPROM olarak kabul edilen hastalar; 24-37. arası gebelik haftasında steril spekulum muayenesi ile yapılan vajinal muayenede servikal kanaldan aktif amniyon sıvı akışının ya da arka fornikste amniyon sıvısının göllenme yaptığı görülerek veya PAMG-1 testi ile konuldu.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. 18 yaş altında olmak
2. Türkçe okur yazar olmamak
3. Çoğul gebelik
4. Aktif enfeksiyonu bulunmak
5. Bilinen fetal konjenital anomali olması
6. Son iki hafta içerisinde başka herhangi bir nedenle hastaneye yatış öyküsü olması
7. Bilinen sistemik hastalığı olması (diyabetes mellitus, hipertansiyon vb.)
8. Emziriyor olması

9. Çalışmaya dahil olmayı kabul etmemek

Araştırmaya dahil edilen gebelerin sosyo-demografik bilgileri ve obstetrik öyküleri anket formu kullanılarak doldurulmuştur. Anket formunda gebenin yaşı, obstetrik öyküsü (gravida, parite, abort), gebelik haftası, , PPROM grubunda membran rüptürü tarihi belirtilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar normal gebelik periyodunda olan, fetal veya maternal bir hastalığın eşlik etmediği gebelerden oluşmuştur. Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmış ve erken hafta ultrasonografi cihazıyla yapılan baş ile popo mesafesi uzunluğu (crown-rump length, CRL) ölçümüne göre de teyit edilmiştir.

Hem kontrol grubundaki gönüllüler hem de PPROM grubundaki gönüllüler benzer yaş aralığı, benzer gebelik haftası ve benzer VKİ değerlerine sahip, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı gebeler arasından seçilmiştir.

Araştırmada 12 saatlik açlık sonrası maternal venöz kan örnekleri kullanılmıştır. Venöz kan örnekleri hastanın ilk başvuru anında alınmıştır. Kan örnekleri alınırken, çalışmaya alınan gebelerin hiçbiri aktif doğum eyleminde değildi. Maternal serum endokan düzeyini ölçmek amacıyla gebelerden alınan kan numuneleri, vacutainer aracılığıyla antekubital venden steril şartlarda antikoagülan içermeyen tüplere 4 ml olacak şekilde ve tam kan sayımı için ise etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere alınmıştır. Antikoagülan içermeyen tüplere alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80°C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde endokan, IL-6 konsantrasyonları ELİSA yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir.

Serum endokan düzeyleri Human ESM1 (Endothelial Cell Specific Molecule 1, Endokan) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 9.38 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/ml'dir. Kitin çalışma içi kesinlik CV değerleri %3,07- %6.36 aralığında, çalışma arası kesinlik CV değerleri %5.06-%6.09 aralığında hesaplanmıştır.

Pozitif kontrol aralığı 169.79-282.99 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤14.38 pg/mL ‘dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

Serum IL-6 düzeyleri Human IL-6 (İnterleukin-6) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0.94 pg/mL’dir.Kitin ölçüm aralığı 1.56-100 pg/ml’dir. Kitin çalışma içi CV değerleri %4,46- %5,78 aralığında, çalışma arası CV değerleri %3.05-%6.49 aralığında hesaplanmıştır. Pozitif kontrol aralığı 35.40-59.00 pg/mL, negatif kontrol aralığı ≤1.44 pg/mL ‘dir. Pozitif ve negatif kontroller aralık içerisinde saptanmıştır.

Serum CRP düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 otoanalizöründe immumotürbidimetrik yöntemle çalışılmıştır.

Tam kandan lökosit sayımı Mindray BC-6800 analizöründe floresan flow sitometrik yöntemle çalışılmıştır.

IV. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler, IBM SPSS 22 programı kullanılarak istatistiksel analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek amacıyla çarpıklık-basıklık değerleri, histogram ve normal dağılım grafikleri incelendi. Bu analizler, verilerin normal dağılıma sahip olduğunu gösterdi. PPROM' u predikte edecek bağımsız değişkenler için uygun kesim noktasının belirlenmesi ve sensitivite ile spesifite değerlerinin hesaplanması amacıyla ROC (Receiver-Operating Characteristics) analizleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen $p<0,05$ değeri kullanılmıştır.

V. BULGULAR

Çalışmamıza PPROM tanılı 30 hasta ve PPROM olmayan 30 sağlıklı kontrol grubu olmakla toplamda 60 hasta dahil edildi. PPROM' lu hasta grubunda yaş, gebelik haftası, doğum haftası, gravida, parita, VKİ ve latent periyod gibi parametrelere bakılarak serum endokan, IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri araştırıldı.

Tablo 1: PPROM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Doğum Öncesi Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

	PPROM (N:30)	**KONTROL (N:30)**	
	Ort±Standart sapma	**Ort±Standart sapma**	**P**
YAŞ (yıl)	26,85±5,78	28,40±5,81	0,32
VKİ (kg/m²)	24,18±5,45	26,91±2,90	***0,02****
GRAVIDA	2,74±2,10	2,55±1,39	0,70
PARITA	0,70±0,91	1,37±1,36	***0,03****
GEBELİK HAFTASI (hafta)	31,92±3,19	32,81±2,35	0,25
DOĞUM HAFTASI (Hafta)	32,81±2,94	37,48±2,10	***<0,001****

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin yaş ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, t (52) = -0,98; p>0,05.

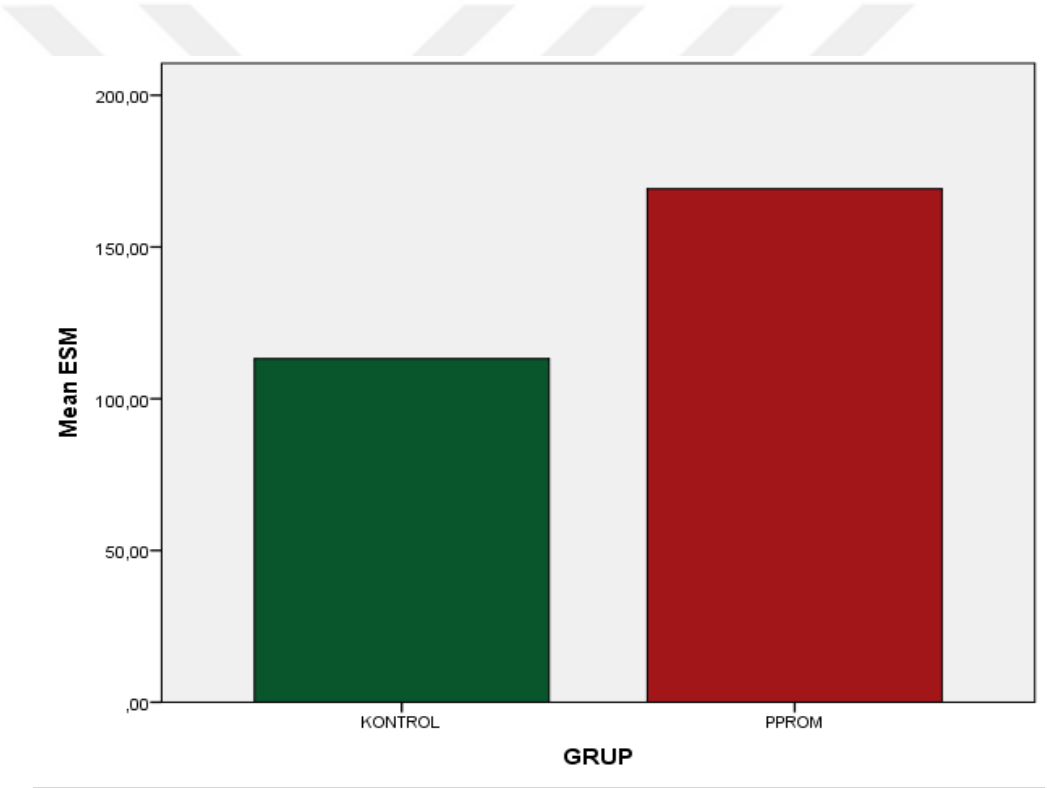
PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin gebelik haftalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, t (52) = -1,16; p>0,05.

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin gravida ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, t (52) = -0,38; p>0,05.

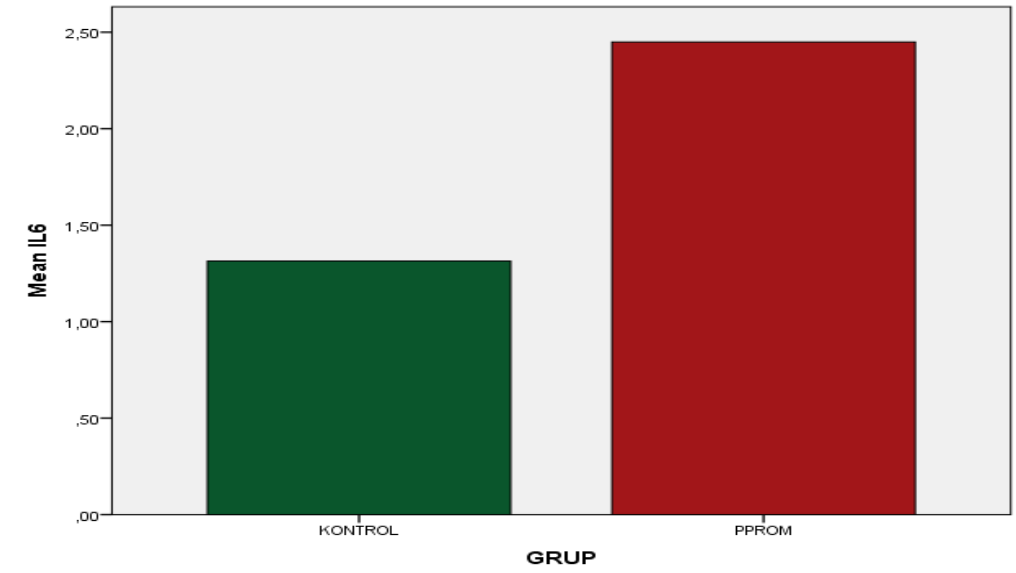
PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin parita ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = -2,11; p<0,05.

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin VKİ ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = -2,29; p<0,05.

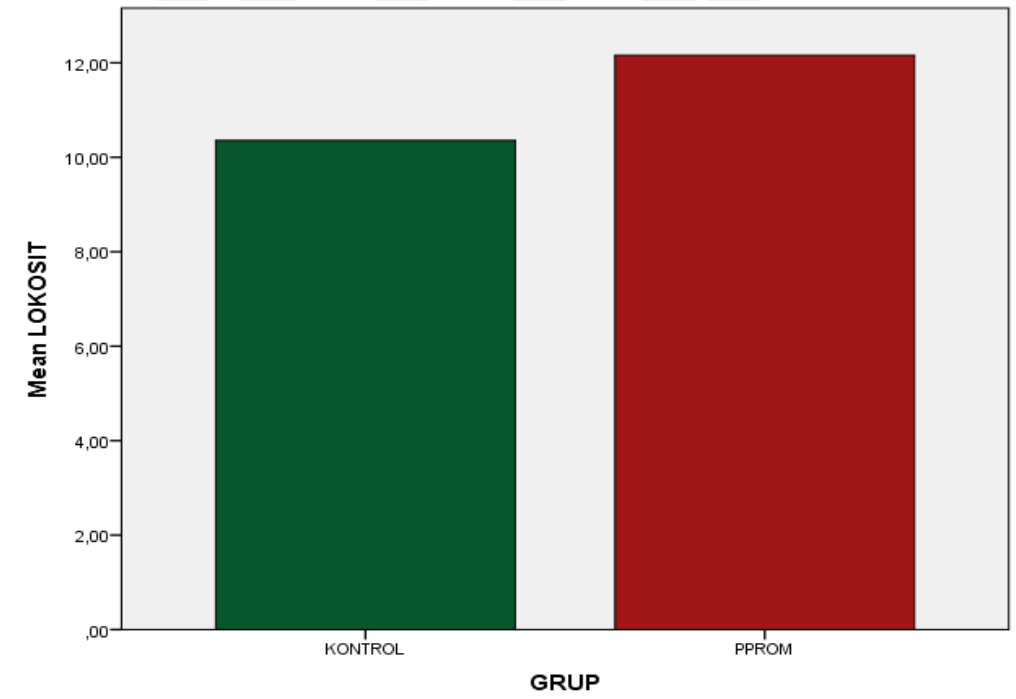
PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin doğum haftası ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = -6,69; p<0,05.



Şekil 6. PPROM ve kontrol gruplarının endokan düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 7: PPROM ve kontrol gruplarının IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 8. PPROM ve kontrol gruplarının lökosit düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 2: PPROM ve Kontrol Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	PPROM (N:30)	**KONTROL (N:30)**	
	Ort±Standart sapma	**Ort±Standart sapma**	**P**
Endokan (pg/ml)	169,17±100,34	113,18±61,60	***0,01****
IL-6 (pg/ml)	2,44±2,31	1,31±0,86	***0,02****
CRP (mg/dL)	0,69±0,54	0,51±0,41	0,17
Lökosit (10^3/µL)	12,16±3,37	10,35±2,35	***0,02****

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin endokan ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = 2,47; p<0,05.

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin IL-6 ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = 2,38; p<0,05.

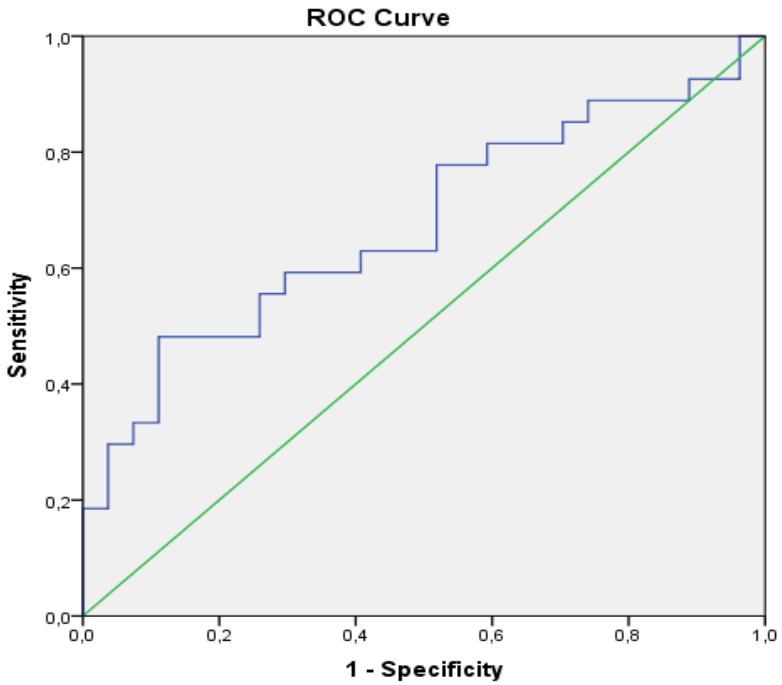
PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin CRP ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, t (52) = 1,38; p>0,05.

PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin lökosit ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır, t (52) = 2,27; p<0,05.

Tablo 3: PPROM ve kontrol gruplarının doğum şekli açısından karşılaştırılması

		DOGUMSEKLİ		Toplam	P
		SEZARYEN	*NORMAL*		
GRUP	**PPROM**	23	7	30	0,74
	KONTROL	21	9	30	
Toplam		42	12	60	

PPROM ve kontrol grubu arasında doğum şeklinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır, p>0,05.



Şekil 9. Endokan düzeyinin PPROM tespiti için yapılan ROC eğrisi analizi

Tablo 4: Endokan düzeyinin PPROM tespiti için yapılan ROC analizi sonuçları

	Kesim değeri	AUC	Sensitivite	Spesifite	p değeri
Endokan (pg/ml)	128,23	0.675	%59	%59	<0.05

PPROM için endokan düzeyinin tanısal performansını değerlendirme amacıyla ROC (alıcı işletim karakteristiği) eğrisi analizi ve sonuçları Şekil 9 ve Tablo 4' de gösterilmiştir. Bu analiz sonucunda, endokan düzeyinin kesim değeri 128,23 pg/ml olarak belirlendi ve %59 sensitivite, %59 spesifite ile karakterize edildi. AUC değeri 0,675 olarak hesaplandı ve p değeri <0,05

olarak bulundu. Bu sonuçlar, endokan düzeyinin PPROM tanısında bir yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 5: Endokan düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler Arasında korelasyon analizi

Korelasyonlar								
		IL-6	CRP	LÖKOSİT	YAŞ	VKİ	GEBELİK HAFTASI	DOĞUM HAFTASI
Endokan	Korelasyon	0,122	-0,00	0,11	-0,08	-0,01	-0,23	-0,37**
	P	0,37	0,96	0,41	0,52	0,89	0,08	0,00
	N	60	60	60	60	60	60	60

Endokan düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda endokan ile IL6, CRP, lökosit, VKİ ve gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, $p>0,05$. Endokan ile doğum haftası arasında ise orta düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir, $r=-0,37$; $p<0,05$.

Tablo 6: IL-6 düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Korelasyonlar							
		CRP	LÖKOSİT	YAŞ	VKİ	GEBELİK HAFTASI	DOĞUM HAFTASI
IL-6	Korelasyon	0,38**	0,04	-0,18	-0,21	-0,02	-0,25
	P	0,00	0,76	0,18	0,11	0,83	0,06
	N	60	60	60	60	60	60

IL-6 düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda IL-6 ile lökosit, VKİ, gebelik haftası ve doğum haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır,

p>0,05. IL6 ile CRP arasında ise orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir, r=-0,38; p<0,05.

Tablo 7: PPROM grubunda ≥34 hafta ve <34 hafta gruplarda endokan, IL-6, CRP ve lökosit düzeylerinin karşılaştırılması

Toplam puan	Kategoriler	N	Ort±Standart sapma	P
Endokan	**≥34 hafta**	14	139,66±99,46	0,14
	<34 hafta	16	196,57±99,46	
IL-6	**≥34 hafta**	14	2,10±1,90	0,46
	<34 hafta	16	2,77±2,66	
CRP	**≥34 hafta**	14	0,56±0,50	0,23
	<34 hafta	16	0,82±0,57	
Lökosit	**≥34 hafta**	14	11,53±4,35	0,36
	<34 hafta	16	12,74±2,11	

PPROM grubunda doğum haftası ≥34 hafta olanlar ile <34 hafta olan gebelerin endokan, IL-6, CRP ve lökosit ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bağımsız örneklem t testi sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, p>0,05.

Tablo 8: PPROM ve kontrol grubunda endokan ile IL-6 ve lökosit düzeyi arasındakı ilişkilerin korelasyon analizi

GRUP			IL-6	LÖKOSİT
KONTROL	ENDOKAN	Korelasyon	-,016	,154
		P	,936	,443
		N	30	30
PPROM	ENDOKAN	Korelasyon	,032	-,041
		P	,873	,837
		N	30	30

Kontrol ve PPROM grubunda endokan ile IL-6 ve lökosit düzeyi arasındaki ilişkilerin belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda her iki grupta da endokan ile IL6 ve lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, p>0,05.

Tablo 9. PPROM Grubunda Ortalama Latent Süre

GRUP		N	Minimum	Maksimum	**ORTALAMA±SD**
PPROM	**LATENT PERİYOD**	30	1 saat	672 saat	**140,87±187,766 saat**

Tablo 10: PPROM Grubunda Latent Periyod ile Endokan, IL-6, CRP ve Lökosit Arasında Korelasyon Analizi

GRUP			ENDOKAN	IL-6	CRP	LÖKOSİT
	LATENT PERİOD	Korelasyon	,030	-,047	-,097	,052
		P	,882	,817	,630	,796
		N	30	30	30	30
**. **. Korelasyon 0,01 seviyesinde anlamlıdır.						

PPROM grubunda latent period ile endokan, IL-6, CRP ve lökosit arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda Latent periyot ile endokan, IL6, CRP ve lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, p>0,05.

Tablo 11: PPROM'u predikte eden bağımsız değişkenkerin tespiti için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	P	95% C.I.	
		Alt	Üst
ENDOKAN	,043	1,000	1,017
IL6	,071	,957	2,923
CRP	,478	,376	8,096
LÖKOSIT	,075	,976	1,645
YAŞ	,688	,840	1,122
GEBELIK HAFTASI	,721	,588	1,445
VKİ	,620	,855	1,300
DOGUM HAFTASI	,000	1,513	4,085

Yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda endokan düzeyi ve doğum haftası PPROM'u istatistiksel olarak anlamlı yordamaktadır; $p<0,05$. Diğer değişkenler PPROM'u istatistiksel olarak anlamlı şekilde yordamamaktadır; $p>0,05$.

VI. TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin %3’ nde görülen ayrıca spontan preterm doğumların da %40’ının nedeni olan PPROM halen önemli obstetrik komplikasyonlara neden olan bir durumdur (11,12). Preterm doğumlar ise tüm perinatal mortalitelerin %75' ini ve yenidoğan ölümlerinin ise %50'sini oluşturur ki, hayatta kalan yenidoğanlar da uzun vadeli morbiditelerden etkilenir (13).

PPROM tansını doğrulamak için çeşitli testler mevcut olsa da güvenilir bir şekilde tahmin etmek için hiçbir yöntem mevcut değildir. PPROM’ un doğru tanısı ve yönetimi, muhtemelen spesifik maruziyete bağlı patofizyolojik yolların kapsamlı bir şekilde araştırılmasını ve PPROM’ u öngörebilecek biyomoleküler belirteçlerin geliştirilmesini gerektirecektir (110).

Çalışmamızda; PPROM ve kontrol grupları arasında maternal serumda endokan, IL-6, CRP ve lökosit düzeylerinin yanı sıra bu biyobelirteçlerin birbiri ile ve maternal yaş, gebelik haftası, doğum haftası, VKİ, gravida, parita ve latent dönem ile ilişkisi incelendi.

Çalışmamızın ana parametrelerinden biri olan endokan düzeyleri ile PPROM arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde iki çalışma mevcuttur. Çalışmamız bu ilişkiyi araştıran 3. araştırma olarak yapılmıştır.

İflazoğlu N. ve arkadaşları 2019 tarihinde Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde PPROM olan ve olmayan gebelerin endokan düzeyleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını gösteren 28-34. hafta aralığında 44 PPROM ve 44 normal gebelik takipli toplam 88 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışma yapmışlardır. PPROM olarak kabul edilen hastalar; 37. gebelik haftasının altında steril spekulum ile yapılan vajinal muayenede servikal kanaldan aktif amniyon akışının görüldüğü veya aktif amniyon akışının olmadığı PPROM şüphesinin olduğu durumlarda yapılan IGFBP-1 testinin pozitif olduğu gebelikler olarak tanımlanmıştır. Her iki grubun demografik özellikleri ve obstetrik öyküleri benzer olup, çalışma grubunun ortalama lökosit ve endokan düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. PPROM grubunda endokan düzeyleri 199±236 pg/ml,

kontrol grubunda ise 116±68 pg/ml bulunmuştur. Endokan için kesim değeri 126 pg/ml olmuştur. ROC eğrisi analizi endokanın %48 sensitivite ve %64 spesifite ile PPROM'lu kadınları gösterdiğini göstermiştir. Bu çalışmada PPROM'lu hastalarda endokan düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, çok değişkenli analiz, tek bağımsız prediktif faktörün lökosit düzeyi olduğunu göstermiştir (111).

Ovayolu A. ve ark.,' nın Aralık 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın ve Çocuk Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde tasarlanan gözlemsel vaka-kontrol çalışmasında PPROM ile komplike olan gebelerde maternal serum endokan düzeyleri değerlendirilmiş ve sonuçları sağlıklı gebeliklerle karşılaştırılmıştır. Bu kohort çalışmasına, gebeliğin üçüncü trimesterinde PPROM' lu 31 gebe ve gestasyonel yaşla uyumlu 34 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Ortalama gebelik haftası PPROM ve kontrol grubunda sırasıyla 32.03 ± 3.3 hafta ve 32.2 ± 2.9 hafta olmuştur. Ortalama serum endokan düzeyi PPROM grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Serum endokan konsantrasyonu CRP ve lökosit sayısı ile pozitif korelasyon gösterdi. PPROM grubunda ve kontrol grubunda ortalama serum endokan konsantrasyonları sırasıyla 1490± 632 pg/mL ve 972 ± 586 pg/mL olarak anlamlı farklılık göstermiştir. ROC eğrisi analizi, kesim değeri 1198 ng/dL olan endokanın, %64,5 duyarlılık ve %35,1 özgüllük ile PPROM'lu kadınları gösterdiğini gösterdi. Sonuç olarak bu çalışmada serum endokan düzeyi PPROM hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti. (112).

Bizim çalışmada da benzer olarak PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin endokan düzeyi karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Kontrol grubuna kıyasla PPROM grubunda endokan düzeyleri ortalaması daha yüksek bulundu. PPROM ve kontrol grubunda ortalama serum endokan konsantrasyonları sırasıyla 169,17±100,34 pg/ml ve 113,18±61,60 pg/ml olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p değeri 0,01). Yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda PPROM için endokan düzeyinin tanısal performansı değerlendirildiğinde endokan düzeyinin kesim değeri 128,23 pg/ml olarak belirlendi ve %59 sensitivite, %59 spesifisite ile karakterize edildi. Aynı zamanda endokan düzeyinin kesim

değeri 87,2 pg/ml olduğunda %82 sensitivite ve %41 spesifite; kesim değeri 172,63 pg/ml olduğunda ise %82 spesifite ve %48 sensitivite ile PPROM' lu kadınları gösterdi.

Aynı zamanda endokan düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda endokan ile İL6, CRP, lökosit, VKİ ve latent periyod arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, endokan ile doğum haftası arasında ise orta düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir. Endokan ile gebelik haftası arasında da negatif bir korelasyon var , fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Çalışmamızda Ovayolu ve ark.,' nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde PPROM grubunda gebelik haftası 31,92±3,19 hafta, kontrol grubunda ise 32,81±2,35 hafta olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı.

PPROM'u predikte eden bağımsız değişkenkerin tespiti için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda endokan düzeyi ve doğum haftası PPROM'u istatistiksel olarak anlamlı yordamaktadır, diğer değişkenler PPROM'u istatistiksel olarak anlamlı şekilde yordamamaktadır. Bu anlamda ileride yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalar ile PPROM tanısında marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Amniyokoryonik membranların, inflamatuar sitokinlerin üretim bölgesi olduğu ve bu sitokinlerin, fetomaternal arayüzde sistemik ve lokal değişikliğe yol açan ve intrauterin enfeksiyona karşı fetomaternal bağışıklık sistemini aktive eden inflamatuar aracılar olarak görev yapabileceği görülmektedir. İntrauterin enfeksiyon vakalarında, uterus boşluğunda üretilen sitokinler önce lokal bir inflamatuar yanıt oluşturur ve daha sonra anne dolaşımına ve daha sonraki hedefleri olan karaciğere ulaşarak hepatositlerden CRP ve kemik iliği tarafından lökositozu indükler. Bu nedenle sitokinlerdeki artış, CRP ve toplam lökosit sayısından daha erken meydana gelir (113). Bu sitokinlerden IL-6 çok iyi bilinen enfeksiyon/iltihap belirtecidir ve PPROM hastalarında ve preterm doğumda maternal serum, amniyotik sıvı ve vajinal sekresyonlarda önemli ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur. Daha basit ve daha az invaziv yöntem olan

maternal serumda IL-6 ölçülmesi PPROM' lu hastalarda asemptomatik intrauterin enfeksiyonların tanımlanmasında yararlı olabilir (114). Murtha ve ark., klinik veya histolojik koryoamniyonitli PPROM olan hastalarda anne serum IL-6 konsantrasyonlarının yükseldiğini bildirmiştir (115).

S.Gupta ve ark.,'nın Kuzey Hindistan'daki üçüncü düzey bir hastanede 18 aylık süre boyunca yürütülen vaka kontrol çalışmasında 28-37. gebelik haftaları arasında, PPROM olan gebelerde ortalama askorbik asit ve IL6 düzeyleri incelenmiştir. Buna göre, PPROM grubunda ilk başvuru sırasında plazma IL-6 düzeyi 18.18±5.94 pg/mL iken doğum başlangıcında 34±7.31 pg/mL' ye yükselmiştir. Kontrollerde ise plazma IL-6 düzeyi başvuru sırasında 5.59±4.36 pg/mL iken, doğum başlangıcında 7.36±3.67 pg/mL' ye yükselmiştir. Buna göre yazarlar, C vitamini eksikliği, yüksek serum IL-6 seviyesi ile tamamlandığında, üçüncü trimesterde PPROM' a duyarlılığını öngörebileceğini öne sürmüşlerdir (116).

Osanyin G.E ve ark., 2016 yılında Güneybatı Nijerya, Lagos'ta PPROM olan kadınlarda maternal serum IL-6 seviyeleri ve PPROM sonrası fetomaternal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla prospektif bir kohort çalışma yapmışlardır. Çalışmaya 45 PPROM vakası ve benzer yaş, parite ve gebelik haftasında 45 kontrol hastası dahil edilmiştir. PPROM' lu kadınlar için ortalama serum IL-6 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 20.2 ± 11.0 pg/ml ve 13.9 ± 5.8 pg/ml, p <0.001) . IL-6 ≥ 14 pg / ml olanlarda fetomaternal sonuçlar daha kötüydü. Bununla birlikte, sadece erken neonatal ölümlerdeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (117).

Sayed Ahmed ve ark.,' nın PPROM' u olan hastalarda subklinik koryoamniyonitin saptanmasında ve latent sürenin öngörülmesinde maternal serum IL-6' nın klinik yararlılığını değerlendirmek için yaptığı çalışmaya 24-34. gebelik haftasında PPROM' u olan 60 gebe dahil edildi. Sonuçlar maternal serum IL-6'nın, klinisyenlerin, histolojik koryoamniyonitin klinik semptomlarının başlanmasından önce enfeksiyonu teşhis etmelerini sağlayabileceğini, ancak latent dönem üzerinde etkisinin olmadığını gösterdi (114).

Bizim çalışmamızda da PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin IL-6 ortalamalarının karşılaştırıldığında, PPROM ve kontrol grubunda serum IL-6 konsantrasyonları sırasıyla 2,44±2,31 pg/ml ve 1,31±0,86 pg/ml olması ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p değeri: 0,02). PPROM grubunda IL-6 düzeyi ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda IL-6 düzeyi ile çalışmada kullanılan diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenebilmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan korelasyon analizi sonucunda IL-6 ile lökosit, VKİ, gebelik haftası, doğum haftası ve latent periyod arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır, IL-6 ile CRP arasında ise orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon elde edilmiştir.

Maternal veya fetal enfeksiyon PPROM' un en sık ve önemli komplikasyonudur. Klinik olarak belirgin intraamniyotik enfeksiyon, PPROM' lu kadınların yaklaşık %15-25'inde görülür ve daha erken gebelik yaşlarında daha fazladır (119) .Yenidoğan ve maternal komplikasyonları en aza indirmek için koryoamniyonit belirtileri açısından yakın izlem gereklidir. Laboratuvar testlerinden lökosit sayımı sık kullanılan ve basit testlerden birisidir. Maternal lökositoz sıklıkla koryoamniyonit tanısını destekler, klinik koryoamniyonit vakalarının yaklaşık %70 ila %90'ında lökositoz rapor edilir. Bununla birlikte, diğer belirti veya semptomların yokluğunda izole lökositozun değeri sınırlıdır çünkü maternal fizyolojik değişiklikler, doğum ve steroid kullanımı da dahil olmakla diğer birçok durum tarafından tetiklenebilmektedir (120). Bunlara rağmen, maternal lökosit sayısının değerlendirilmesi, dünya çapında birçok ülkede PPROM' lu kadınlarda hala klinik protokolün bir parçasıdır.

T.Ölüdağ ve arkadaşların yaptığı; 121 hastanın dahil olduğu çalışmada 24-34. gebelik haftasında PPROM' lu gebelerle aynı haftalardaki PPROM olmayan gebelerin lökosit değerleri karşılaştırıldığında, sırasıyla 14287± 4367 hücre/μL ve 10462 ±2811 hücre/μL olarak PPROM grubunda lökosit düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (121).

Şubat 2012 ile Haziran 2017 tarihleri arasında Çek Cumhuriyeti'nde bir üniversite hastanesinde yapılan prospektif kohort bir çalışma ile 24- 37. haftalar arasında PPROM olan gebelerde hastaneye başvuru anındaki maternal lökosit sayısı ile amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu (MIAC)

ve/veya intra-amniyotik inflamasyon (IAI) varlığı arasındaki ilişkiyi belirlemek ve lökosit tanı indekslerini MIAC ve/veya IAI varlığı açısından test etmek amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda, PPROM' u olan gebelerde MIAC veya IAI durumunda sırasıyla 12.8x10³ hücre/μL ve 13.7 x10³ hücre/μL, MIAC ve IAI olmadan sırasıyla 11.9x10³ hücre/μL ve 11.9x10³ hücre/μL olması ile MIAC ve IAI durumunda daha yüksek maternal lökosit değerleri görülse de tanısal olarak değerinin düşük olduğu gösterilmiştir (122). Bizim çalışmamızda PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin lökosit ortalamaları karşılaştırıldığında PPROM grubunda lökosit düzeyleri 12,16±3,37 10³/μL, kontrol grubunda 10,35±2,35 10³/μL olup anlamlı yüksek bulunmuştur.

Maternal serum CRP konsantrasyonunun geç artması ve gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ile korelasyonu nedeniyle yararlılığı da sınırlıdır. Musilova ve ark., 2014-2016 yılları arasında PPROM ile komplike tekil gebelikleri olan 287 kadının dahil edildiği prospektif bir kohort çalışma yapmışlardır. Bu çalışma ile amniyotik kavitenin MIAC ve/veya IAI varlığı ile ilişkili olarak PPROM ile komplike olan gebeliklerde maternal serum CRP konsantrasyonlarını değerlendirmeği amaçlamışlar. Çalışma sonucuna göre MIAC ve IAI'li kadınlar, olmayan kadınlara göre daha yüksek maternal serum CRP konsantrasyonlarına sahipti. PPROM'lu kadınlarda maternal serum CRP konsantrasyonu hem MIAC hem de IAI'nın kombine durumunun varlığı ekarte edebilir, bu nedenle, her 2 durumda yüksek ve düşük risk altında olan PPROM'lu kadınları ayırt etmek için non-invaziv bir tarama aracı olarak hizmet edebilir (123).

S.Saini ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 28-36. gebelik haftaları arasında, 25 PPROM olan ve 25 kontrol gebe araştırılmıştır. Bu çalışma ile CRP tayininin duyarlılığı ve özgüllüğü, subklinik koryoamniyonitin erken prediktörü olarak %80 bulunmuştur. Total lökosit sayımı histopatolojik koryoamniyoniti saptamada %20 gibi düşük bir duyarlılığa ve %60 özgüllüğe sahipti. Bu nedenle CRP'nin erken koryoamniyonitin saptanması için güvenilir, uygun fiyatlı ve basit bir laboratuvar belirteç olduğu düşünülmüştür (124).

Mahmoud A. ve ark. tarafından PPROM olan 100 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada hastaların 18'nde klinik koryoamniyonit, 63' nde de histolojik koryoamniyonit gelişmişti. CRP değerleri normal olduğunda klinik

koryoamniyonit nadiren görülürken, patolojik olarak teşhis edilen koryoamniyonit vakaların yarısında görüldü. Bu çalışma ile CRP düzeyinin erken membran yırtılmasında enfeksiyöz morbiditenin çok hassas bir göstergesi olmasına rağmen özgüllüğünün yüksek olmadığı sonucuna varıldı (125).

Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin CRP ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. PPROM grubunda 0,69±0,54 mg/dL, kontrol grubunda 0,51±0,41 mg/dL (p değeri 0,17). Bunun sebebinin PPROM grubundaki hastalardan kan örneklerinin hemen başvuru sırasında, membran rüptürü sonrası maternal CRP yanıtı henüz oluşmadan önce alınması olduğunu düşünmekteyiz.

Düşük VKİ' nin (<19,8 kg/m²) ile PPROM öngörüsünde anlamlı olduğu bilinmektedir. VKİ ve PPROM arasındaki ilişkiyi göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Lim, J. ve ark., tarafından retrospektif kohort çalışma 2005'ten 2015'e kadar Kore Ulusal Sağlık Sigortası Servisi (NHIS) sağlık kontrolü veri tabanından elde edilen veriler kullanılarak gebelik öncesi merkezi obezite ile olumsuz maternal sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Yapılan bu çalışma sonuçlarına göre EMR insidans oranı VKİ ve bel çevresi ile ters orantılı bulunmuştur. (126). Diğer çalışma Chen Z. ve ark., tarafından gerçekleştirilen ve Ocak-Haziran 2009 arasında 2964 kadının dahil edildiği retrospektif kohort niteliğindeydi. Bu çalışma sonuçlarına göre EMR riski, gebe kalmadan önce aşırı kilolu veya obez olanlarda daha yüksekti (127).

Bizim çalışmamızda da PPROM olan gebeler ile olmayan gebelerin VKİ ortalamaları karşılaştırıldığında PPROM ve kontrol grubunda sırasıyla 24,18 kg/m² ve 26,91 kg/m² olarak gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Anne yaşının (adolesan veya ileri anne yaşı) PPROM için risk faktörü oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (118). Çalışmamızın vaka ve kontrol grubu demografik olarak benzer gruplardan oluşturulmuştur. PPROM olan gebelerle olmayan gebelerin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında PPROM grubunda ortalama yaş 26.85, kontrol grubunda da ortalama yaş 28,40 olarak

benzer bulunmuştur ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Membran rüptüründen doğuma kadar geçen süre olan latent dönem, genellikle PPROM' un meydana geldiği gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Latent dönemin kısalması, enfeksiyöz morbiditenin artmasına ve erken doğumdan kaynaklanan sekellere yol açabilir. Alan M. Peaceman ve ark.,'nın yaptığı çalışma ile PPROM sonrası medyan latent süre 24-28. gebelik haftaları arasında benzer, ancak 29. hafta ve sonrasında kısa olduğu gösterilmiştir (128). PPROM olan kadınların yaklaşık %50' si rüptürden sonraki 24-48 saat içinde ve %70 -90'ı 7 gün içinde doğum yapar (27). Biz çalışmamızda PPROM ortalama latent sürenin 140,87±187,766 saat olduğu görüldü. PPROM grubunda latent periyot ile endokan, İL6, CRP ve lökosit arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirdik. Yapılan korelasyon analizi sonucunda latent periyot ile endokan, İL6, CRP ve lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

2016 ACOG uygulama bültenine göre PROM' lu gebelerde en iyi doğum zamanlaması 34. gebelik haftası olarak gösterilmiştir (135). Mevcut yönergelere rağmen yapılan bir derlemede 34. ile 37. haftalar arasında PPROM 'lu kadınlar arasında erken doğum ve 37. haftaya kadar bekleme yönetimini karşılaştırmışlar ve gebeliğin devamı için herhangi bir kontrendikasyon olmayan 37. gebelik haftasından önce PPROM' lu kadınlarda, dikkatli izleme ile beklenen bir yönetim politikası, anne ve bebek için daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (136). Jonathan M. Morris ve ark.,'nın 11 ülkede 65 merkezde yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma ile 34-37. gebelik haftaları arasındaki PPROM olan, enfeksiyon belirtisi olmayan, tek fetüs taşıyan ve bekleme tedavisi için kontrendikasyon bulunmayan kadınlar için acil doğumun neonatal sepsiste klinik olarak anlamlı bir azalma olmadan neonatal komplikasyonları artırdığını göstermiştir. Bu nedenle son önerilerinin aksine bu çalışma ile terme yakın membran rüptürü olan kadınlarda acil doğum yerine bekleme tedavisinin tercih edildiği savunuldu (138). Fransız Jinekologlar ve Doğum Uzmanları Koleji'nden (CNGOF)' un 2019'da yayınladığı kılavuza göre 37 haftadan önce komplike olmayan PPROM vakalarında hatta GBS için pozitif bir numune olsa bile,

başvuru sırasında antibiyotik profilaksisi başladığı sürece bekleme yönetimi önerilir (139). Bizim çalışmada, PPROM grubunda ortalama doğum haftası 32,81±2,94 hafta; kontrol grubunda ise 37,48±2,10 hafta olmak üzere PPROM grubunda doğum haftası ortalamasının daha küçük olduğu görülmüştür.

Pasquier, J.C. ve ark.,'nın yaptığı 24-34. Gebelik haftaları arasında 598 PPROM vakasını içeren prospektif bir çalışmada gebelik haftasına göre mortalite sonuçlarının EPİPAGE çalışmasına benzer olduğu görüldü. EPİPAGE'de hayatta kalma oranları 24., 28. ve 32. haftalarda sırasıyla %31, %78 ve %97 idi (131). Bizim çalışmamızda doğum haftası 34 hafta üzeri olanlar ile 34 hafta altı olan gebelerin endokan, IL-6, CRP ve lökosit ortalamalarının karşılaştırıldığında 34 hafta altı olan grupta serum endokan, IL-6 ve lökosit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu, fakat CRP ortalamalarının karşılaştırıldığında gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Aynı zamanda PPROM grubunda doğum ≥34 hafta ile <34 hafta altı olan gebelerin endokan, IL-6, CRP ve lökosit ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. PPROM grubunun bu subgrup analizinde olguların sayısal olarak az olması nedeniyle daha geniş çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

PPROM' da sezaryen esas olarak gebelik ve doğum komplikasyonları durumunda endikedir. Aynı zamanda PPROM'lu fetüslerin çoğunda malprezentasyon (örneğin, makat geliş) mevcut olduğundan, sezaryen doğum riski ve bunun doğuracağı doğuma yönelik cerrahi riskler, term doğumlarla karşılaştırıldığında PPROM'da daha yüksektir (27). S.L.Kenyon ve ark.,'nın yapmış olduğu çalışmada kadınların %29'dan daha azı sezaryenle doğum yapmış (132), N.B. Meirowitz ve ark.,'nın çalışmasında bu oran %37.4 (133), A. Spinillo ve arkadaşlarının çalışmasında %43 (134) , Pasquier ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise %55' den fazla idi (131). Bizim çalışmamızda PPROM ve kontrol grubu arasında sezaryen ve normal doğum oranı benzer bulunmuştur, bunun sebebinin çalışmamızın daha küçük ölçekli olması ve doğum kararının klinisyene bırakılmış olması olarak görülmüştür.

Spontan preterm doğuma benzer şeklide, PPROM'un oldukça tekrarlayıcı olduğu bildirilmektedir, ancak bunun için önleyici yöntemin spontan preterm

doğumdan farklı olduğu beklenmektedir (141). Getahun ve ark.,'nın retrospektif bir çalışmasında, sonraki gebelikte PPROM'un tekrarlama riskinin arttığını göstermişlerdir. PPROM'un tekrarlama riskinin, gebelikler arasındaki süre ile değişebileceğini, daha kısa aralıkların artan nüks ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır. Bu hipotez ile, gebelikler arası daha kısa bir intervalin, önceki gebelikte maternal-fetal arayüzdeki inflamasyonun iyileşmesi için yeterli süreye izin vermeyebileceğini ve sonrası gebelikte artan PPROM riskinden sorumlu olabileceğini öne sürmüştür (140).

G.Luo ve ark., 'nın yaptığı araştırmaya göre progesteron term fetal membranlarda bazal ve TNF-α kaynaklı apopitozu inhibe eder ve bu yeni gözlem progesteron takviyesinin bazı yüksek riskli kadınlarda PPROM ve preterm doğumu önleme mekanizmasını açıklamaktadır (143).

Briery ve arkadaşlarının 20-30 hafta arasında 69 hastanın dahil edildiği PPROM'lu kadınlarda progesteron kullanımın plaseboya karşı gebeliği uzatıp uzatmadığını belirlemeye yönelik çalışma sonuçları PPROM' lu hastalarda haftalık 17-alfa-hidroksiprogesteron (17-OHP) kullanımının, plaseboya kıyasla gebeliği uzatmadığını gösterdi ve bu kadınlarda tedavi için önerilmedi (142).

Preterm doğumun önlenmesi için progesteron kullanımı için kanıta dayalı kılavuzlara göre PPROM' lu kadınlarda progesteronun etkisini değerlendirmek için yeterli kanıt yoktur. Daha önce prterm doğum için 17-OHP kullanan bir kadında, aksi yönde bir kanıt bulunmadığı sürece, membranlar rüptüre olduktan sonra 17-OHP'ye devam etmek mantıklıdır (144).

Combs ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile 17OHP-C'nin PPROM olan annelere verildiğinde gebeliği uzatıp uzatmayacağını veya perinatal sonucu iyileştirip iyileştirmeyeceğini araştıran çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında, haftalık progesteron enjeksiyonlarının PPROM' lu hastalarda gebeliği uzatmadığı veya perinatal morbiditeyi azaltmadığı sonucuna varıldı (145). Buna benzer olarak Quist-Nelson, J., ve diğerlerinin 2018'te yaptığı randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi sonucu progesteron uygulamasının PPROM olan tekil gebeliklerde gebeliği uzatmadığını göstermiştir(146).

A.Care ve ark.,' nın 2018'te PPROM öyküsü olan kadınlarda servikal peser veya progesteron kullanımının etkinliğini karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışma sonucuna göre PPROM geçmişi olan ve birinci basamak tedavi olarak peser kullanan kadınlarda vajinal progesteron alan kadınlara kıyasla daha erken doğum yapma riski daha yüksek görülmüştür (147).

Literatürde PPROM olması durumunda serklajın tutulması veya çıkarılması konusunda bazı çalışmalar bulunmaktadır. PPROM oluşan kadınlarda serklajın tutulması latent süreyi uzatır, ancak tutulan serklaj klinik koryoamniyonit ve olumsuz neonatal sonuçlar için risk oluşturabilir. Yapılan ilk çalışmalar, PPROM' u takiben serklajın tutulmasının, enfeksiyöz morbidite ve neonatal mortalitede 7 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (129). Lakin son çalışmalar, PPROM' un bir nedeni olarak enfeksiyon kontrol edildikten sonra, serklajın çıkarıldığı veya tutulduğu vakalar arasında perinatal sonuç açısından bir fark bulamamıştır (130). Bu yüzden PPROM' u takiben serklajın tutulma veya çıkarılması kararı bireyselleştirilmelidir. Genel olarak, intrauterin enfeksiyon, doğum, açıklanamayan vajinal kanama veya uygun bir gebelik yaşı (> 34 hafta) kanıtı varsa serklaj çıkarılmalıdır. Değilse, gecikmeyi uzatmak için serklajı yerinde bırakmak mantıklıdır (27). Bizim çalışmamızda serklaj işlemi yapılan gebe bulunmadığı için sonuçlar açısından kıyaslama yapılamadı.

Kliniğimizde <34 hafta PPROM' lu gebelerin klinik yönetiminde, akciğer olgunlaşmasını hızlandırmak için 48 saat boyunca tokolitikler, antibiyotikler ve kortikosteroidlerle tedavi aynı zamanda günlük transabdominal AFİ takibi yapılarak bekleme yönetimi yapılmaktadır. >34. hafta PPROM oluşan kadınlar sadece antibiyotik ile tedavi edilerek 24 saat içerisinde ve haftasından bağımsız olarak enfeksiyon parametrelerinin hızlı yükselmesi durumunda doğum planlanmaktadır.

PPROM için risk faktörü bulunan gebede ve fizik muayene ile tanısı kesinleştirilmemiş şüpheli PPROM hastalarında maternal kanda bakılan endokanın tespit edilmesi bu hastaların tanısının kesinleştirilmesinde bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği olarak, araştırmamızın prospektif yapıda olması ve çalışma süresinin kısıtlı olmasından dolayı görece olarak az hasta sayısına sahip olmasını sayabiliriz. Daha geniş olgu serilerinin olduğu multisentrik, prospektif ve uzun süreli araştırmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz. Daha büyük ölçekli çalışmalarda ortaya çıkacak sonuçlar ile, endokanın PPROM hastalarında klinik takip açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

VII. SONUÇ

1. PPROM ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, endokan düzeyleri PPROM grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuçlar, endokan düzeyinin PPROM tanısında bir yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2. Endokan düzeyi ile, IL-6, CRP, lökosit, VKİ ve gebelik haftası arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda herhangi bir ilişki tespit edilemedi. Doğum haftası ile endokan arasında orta düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon elde edildi.

3. PPROM ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, IL-6 düzeyleri PPROM grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. IL-6 düzeyi ile lökosit, VKİ, gebelik haftası ve doğum haftası arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda herhangi bir ilişki tespit edilemedi. CRP ile IL-6 arasında ise orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon elde edildi.

4. PPROM ve kontrol grubu lökosit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, PPROM grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Fakat bu iki grup arasında CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

5. PPROM ve kontrol grupları arasında gebelerin yaş, gebelik haftası, gravida ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi, fakat gebelerin PPROM ve kontrol grubunda doğum haftası sırasıyla 32,81 hafta ve 37.48 hafta; VKİ ortalaması sırasıyla 24.18 kg/m2 ve 26.91 kg/m2 ve parita ortalaması sırasıyla 0.70 ve 1.37 olması ile gruplar arasında istatiksel anlamlı fark olduğu görüldü.

6. PPROM grubunda doğum haftası ≥34 hafta olanlar ile <34 hafta olan gebelerin dahil edildiği subgrup analizinde endokan, IL-6, CRP ve lökosit ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

7. PROM grubunda latent periyod ile endokan, IL-6, CRP ve lökosit arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi sonucu latent periyot ile endokan, IL6, CRP ve lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

VIII. ÖZET

PPROM OLAN GEBE KADINLARDA SERUM ENDOKAN, LÖKOSİT, C-REAKTİF PROTEİN VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Bu çalışmada PPROM olan gebelerde maternal serum endokan, İnterlökin-6, C-Reaktif Protein ve lökosit düzeylerinin aynı hafta ve özelliklere sahip PPROM olmayan normal gebelere kıyasla belirgin bir fark olup olmadığının tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 30 PPROM ve 30 kontrol toplam 60 hasta dahil edilmiştir. 12 saatlik açlık sonrası ilk başvuru anında alınan maternal venöz kan örnekleri kullanılmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80°C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde endokan, IL-6 konsantrasyonları ELİSA yöntemiyle analiz edilmiştir. Aynı zamanda hastadan başvuru anında alınan diğer kan örneğinden de Merkezi Biyokimya Laboratuvar' da otoanalizörde ise CRP ve lökosit düzeyleri çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar ile gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Endokan, IL-6, lökosit PPROM grubunda anlamlı yüksek bulundu. CRP düzeyleri açısından PPROM ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı. Endokan, IL-6, CRP ve lökosit düzeyleri ile latent periyod araında ilişki bulunamadı.

SONUÇ: PPROM için risk faktörü bulunan gebede ve fizik muayene ile tanısı kesinleştirilmemiş şüpheli PPROM hastalarında maternal kanda artmış endokan, IL-6 ve lökosit düzeylerinin tespit edilmesi bu hastaların tanısının kesinleştirilmesinde ve aynı zamanda klinik takibinde yardımcı bir marker olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELER; PPROM, Endokan, IL-6, CRP, lökosit**,** ELİSA

IX. ABSTRACT

EXAMİNATİON OF SERUM ENDOCAN, LEUKOCYTE, CRP AND IL-6 LEVELS İN PREGNANT WOMEN WİTH PPROM

OBJECTIVE: The aim of this study is to determine whether there is a significant difference in maternal serum levels of endocan, IL-6, CRP and leukocytes in pregnant women with PPROM, as compared to normal pregnant women without PPROM who have the same gestational week and similar characteristics.

MATERIALS AND METHODS: The study included a total of 60 patients, with 30 diagnosed with PPROM and 30 in the control group. Maternal venous blood samples were collected at the time of the initial admission after a 12-hour fasting period. The collected blood samples were centrifuged at 3000 revolutions per minute for 15 minutes to separate the sera, which were then stored at -80°C until analysis. Endocan and IL-6 concentrations in the serum samples were analyzed using the ELISA method. Additionally, CRP and leukocyte levels were examined in the blood samples taken from the same patient at the time of admission using an autoanalyzer in the Central Biochemistry Laboratory. The obtained results were statistically evaluated to assess the differences between the groups.

RESULTS: Endocan, IL-6, and leukocyte levels were found to be significantly elevated in the PPROM group. No significant difference was observed in CRP levels between the PPROM and control groups. Additionally, no correlation was identified between Endocan, IL-6, CRP, and leukocyte levels and the latent period.

CONCLUSION: The identification of increased levels of endocan, IL-6, and leukocytes in maternal blood can be utilized as supportive markers in confirming the diagnosis and clinical monitoring of pregnant individuals at risk for PPROM, as well as in cases where the diagnosis has not been definitively established through physical examination. This may prove beneficial in

enhancing the accuracy of diagnosis for individuals with risk factors associated with PPROM and those with suspected PPROM pending confirmation.

KEYWORDS: PPROM, Endocan, IL-6, CRP, leukocyte, ELİSA

X. KAYNAKLAR

1. *K. K. P. 1.Benirschke, "Pathology of the Human Plasenta," Springer- Verlag, pp. 268–270, 1995.*
2. *G. Bourne, "The Fœtal Membranes," Postgrad Med J, vol. 38, no. 438, pp. 193–201, Apr. 1962, doi: 10.1136/pgmj.38.438.193.*
3. *J.F. Strauss, "Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membran Rupture, "Reproductive Sciences, vol. 20, no. 2, pp. 140–153, Feb. 2013, doi:10.1177/1933719111424454.*
4. *D. N. Danforth and R. W. Hull, "The microscopic anatomy of the fetal membranes with particular reference to the detailed structure of the amnion," Am J Obstet Gynecol, vol. 75, no. 3, pp. 536–550, Mar. 1958, doi: 10.1016/0002-9378(58)90610-0.*
5. *"Baergen RN (2005). Benirschke El Kitabı ve Kaufmann'ın İnsan Plasentası Patolojisi. Benirschke, Kurt. New York: Springer. ISBN 0387220895. OCLC 64222323".*
6. *"Scott GBD. Functional Histology- a Text and Colour Atlas. Vol. 64, Postgraduate Medical Journal. 1988. 93–93 p.".*
7. *P.Favaron, R. Carvalho, J. Borghesi, A. Anunciação, and M. Miglino, "The Amniotic Membrane: Development and Potential Applications - A Review," Reproduction in Domestic Animals, vol. 50, no. 6, pp. 881–892, Dec. 2015, doi: 10.1111/rda.12633.*
8. *N. J. S. J. Gabbe SG, "normal and problem pregnancies.Third edition. Nashville: Churchill Livingstone, s 743-820," 1996.*
9. *"HRoberts TJ, Nijland MJ, Curran M, Ross MG. Maternal 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin-induced sequential decreases in plasma sodium concentration: ovine fetal renal responses. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:82.*

anson RS, Powrie RO, Larson L. Diabetes insipidus in pregnancy: a treatable cause of oligohydramnios. Obstet Gynecol 1997; 89:816".

10. *"Jellyman JK, Cheung CY, Brace RA. Amniotic fluid volume responses to esophageal ligation in fetal sheep: contribution of lung liquid. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:313.".*

11. *"Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstet Gynecol Clin North Am 2005; 32:411.".*

12. *"Nunes, V. ve ark. Fetal membran görüntüleme ve preterm doğumun tahmini: Sistematik bir derleme, güncel konular ve gelecekteki yönler. BMC Gebelik Çocuğub. 16, 1–10 (2016).".*

13. *"Chawanpaiboon, S. ve ark. 2014 yılında erken doğum düzeylerinin küresel, bölgesel ve ulusal tahminleri: Sistematik bir inceleme ve modelleme analizi. Lancet Glob. Sağlık 7, e37–e46 (2019).".*

14. *"Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes Naohiro Kanayama, M.D. Toshihiko Terao, M.D. Yoshiro Kawashima, M.D. Kentaro Horiuchi, Ph.D. Daisaburo Fujimoto, Ph.D.".*

15. *"Birkedal-Hansen, H., Proteolytic remodeling of extracellular matrix. Current opinion in cell biology, 1995. 7(5): p. 728-735.".*

16 *"Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med. 1998;338 (10):663.".*

17. *"Cunningham, F., et al., Williams obstetrics, 24'e. 2014: Mcgraw-hill New York, NY, USA.".*

18. *"Kumar, D., Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ., The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited. Placenta, 2016. 42: p. 59-73".*

19. *J. F. Strauss, "Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membrane Rupture," Reproductive Sciences, vol. 20, no. 2, pp. 140–153, Feb. 2013, doi: 10.1177/1933719111424454.*

20. *T. D. B. S. McParland PC, “Mapping of zones of altered morfology and choriodesiduaic connective tissue celluler phenotype in human fetal membranes overlying the lower uterine pole and cervix before labore at term”.*

21. *R. Menon and L. S. Richardson, “Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes,” Semin Perinatol, vol. 41, no. 7, pp. 409–419, Nov. 2017, doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012.*

22. *J. A. McGregor et al., “Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity,” Am J Obstet Gynecol, vol. 163, no. 5, pp. 1465–1473, Nov. 1990, doi: 10.1016/0002-9378(90)90607-9.*

23. *J. M. Edwards et al., “Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study,” Infect Dis Obstet Gynecol, vol. 2019, pp. 1–6, Feb. 2019, doi: 10.1155/2019/5430493.*

24. *R. Romero, T. Chaiworapongsa, H. Kuivaniemi, and G. Tromp, “Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth,” Am J Obstet Gynecol, vol. 190, no. 6, pp. 1509–1519, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2004.01.002.*

25. *D. W. Gauthier and W. J. Meyer, “Comparison of Gram stain, leukocyte esterase activity, andamniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes,” Am J Obstet Gynecol, vol. 167, no. 4, pp. 1092–1095, Oct. 1992, doi: 10.1016/S0002-9378(12)80044-5.*

26. *J. Owen, L. J. Groome, and J. C. Hauth, “Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture,” Am J Obstet Gynecol, vol. 169, no. 4, pp. 976–981, Oct. 1993, doi: 10.1016/0002-9378(93)90038-K.*

27. *A. B. Caughey, J. N. Robinson, and E. R. Norwitz, “Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes.,” Rev Obstet Gynecol, vol. 1, no. 1, pp. 11–22, 2008.*

28. *I. Tsakiridis, A. Mamopoulos, E.-M. Chalkia-Prapa, A. Athanasiadis, and T. Dagklis, “Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National*

Guidelines," Obstet Gynecol Surv, vol. 73, no. 6, pp. 368–375, Jun. 2018, doi: 10.1097/OGX.0000000000000567.

29. *"Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2000;183: 1003–1007.".*

30. *"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.".*

31. *"Imseis, H.M., W.C. Trout, and S.G. Gabbe, The microbiologic effect of digital cervical examination. Am J Obstet Gynecol, 1999. 180(3 Pt 1): p. 578-80.".*

32. *B. M. Mercer et al., "The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: Impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome," Am J Obstet Gynecol, vol. 194, no. 2, pp. 438–445, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.097.*

33. *A. S. Mousavi, N. Hashemi, M. Kashanian, N. Sheikhansari, A. Bordbar, and S. Parashi, "Comparison between maternal and neonatal outcome of PPROM in the cases of amniotic fluid index (AFI) of more and less than 5 cm," J Obstet Gynaecol (Lahore), vol. 38, no. 5, pp. 611–615, Jul. 2018, doi: 10.1080/01443615.2017.1394280.*

34. *J. M. Ernest, P. J. Meis, M. L. Moore, and M. Swain, "Vaginal pH: a marker of preterm premature rupture of the membranes.," Obstetrics and gynecology, vol. 74, no. 5, pp. 734–8, Nov. 1989.*

35. *"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.".*

36. *S. Ronzoni et al., "Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes," Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 44, no. 11, pp. 1193-1208.e1, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.*

37. *H. N. Simhan and T. P. Canavan, "Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies," BJOG, vol. 112, pp. 32–37, Mar. 2005, doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x.*

38. *H. N. Simhan and T. P. Canavan, "Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies," BJOG, vol. 112, pp. 32–37, Mar. 2005, doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00582.x.*

39. *E. Erdemoglu 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 Obstet Gynecol Scand, vol. 83, no. 7, pp. 622–626, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.0001-6349.2004.00343.x.*

40. *"Birkenmaier A, Ries JJ, Kuhle J, Burki N, Lapaire O, Hosli I. Placental - microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285:21–25.".*

41 *S. Tagore and K. Kwek, "Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy," J Perinat Med, vol. 38, no. 6, Jan. 2010, doi: 10.1515/jpm.2010.099.*

42. *V. Dochez et al., "Methods of detection and prevention of preterm labour and the PAMG-1 detection test: a review," J Perinat Med, vol. 49, no. 2, pp. 119–126, Feb. 2021, doi: 10.1515/jpm-2020-0289.*

43. *"Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. Am J Obstet Gynecol. 1987;156: 1165-8.".*

44. *K. S. Joseph et al., "Determinants of Preterm Birth Rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994," New England Journal of Medicine, vol. 339, no. 20, pp. 1434–1439, Nov. 1998, doi: 10.1056/NEJM199811123392004.*

45. *L. S. Alger, J. C. Lovchik, J. R. Hebel, L. R. Blackmon, and M. C. Crenshaw, "The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome," Am J Obstet Gynecol, vol. 159, no. 2, pp. 397–404, Aug. 1988, doi:10.1016/S0002-9378(88)80093-0.*

46. *I. Tsakiridis, A. Mamopoulos, E.-M. Chalkia-Prapa, A. Athanasiadis, and T. Dagklis, "Preterm Premature Rupture of Membranes: A Review of 3 National Guidelines," Obstet Gynecol Surv, vol. 73, no. 6, pp. 368–375, Jun. 2018, doi: 10.1097/OGX.0000000000000567.*

47. *"Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL, eds. 1996 Obstetric: Normal and problem pregnancies. Third Edition.Nashville: churchill Livingstone, s:743-820".*

48. *R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, and R. Romero, "Epidemiology and causes of preterm birth," The Lancet, vol. 371, no. 9606, pp. 75–84, Jan. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.*

49. *C. Storness-Bliss, A. Metcalfe, R. Simrose, R. D. Wilson, and S. L. Cooper, "Correlation of Residual Amniotic Fluid and Perinatal Outcomes in Periviable Preterm Premature Rupture of Membranes," Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 34, no. 2, pp. 154–158, Feb. 2012, doi: 10.1016/S1701-2163(16)35158-1.*

50. *A. Ekin, C. Gezer, C. E. Taner, and M. Ozeren, "Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes," The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 28, no. 16, pp. 1918–1922, Nov. 2015, doi: 10.3109/14767058.2014.972927.*

51. *C. V. Ananth, Y. Oyelese, N. Srinivas, L. Yeo, and A. M. Vintzileos, "Preterm Premature Rupture of Membranes, Intrauterine Infection, and Oligohydramnios," Obstetrics & Gynecology, vol. 104, no. 1, pp. 71–77, Jul. 2004, doi: 10.1097/01.AOG.0000128172.71408.a0.*

52. *"American Journal of Obstetrics & Gynecology. 172(2):672-676, February 1995.".*

53. *J. R. Goodman, A. E. Lambert, J. D. Peck, K. M. Sutton, and D. R. Deschamps, "Outcomes in cephalic vs noncephalic presentation in the setting of preterm premature rupture of membranes," Am J Obstet Gynecol, vol. 208, no. 3, pp. 231.e1-231.e8, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.012.*

54. *“Bradley D. Holbrook MD and Sharon T. Phelan MD Obstetrics and Gynecology Clinics, 2013-03-01, Volume 40, Issue 1, Pages 1-14, Copyright © 2013 Elsevier Inc.”.*

55. *M. F. Schutte, P. E. Treffers, G. J. Kloosterman, and S. Soepatmi, “Management of premature rupture of membranes: The risk of vaginal examination to the infant,” Am J Obstet Gynecol, vol. 146, no. 4, pp. 395–400, Jun. 1983, doi: 10.1016/0002-9378(83)90819-0.*

56. *“Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. Obstet Gynecol. 1992 Jan;79(1):75–80.”.*

57. *Y. W. Wu and J. J. M. Colford, “Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy,” JAMA, vol. 284, no. 11, p. 1417, Sep. 2000, doi: 10.1001/jama.284.11.1417.*

58. *“Saigal S, den Ouden L, Wolke D, Hoult L, Paneth N, Streiner DL, et al. School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. Pediatrics. 2003;112(4):943-50.”.*

59. *“Scott JR, Disaina J, Hammond CB, Spellacy WN. 1994 Danforth’s Obstetrics and gynecology.seventy edition, Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers. s.305-316”.*

60. *M. LAURIA, B. GONIK, and R. ROMERO, “Pulmonary hypoplasia: Pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction,” Obstetrics & Gynecology, vol. 86, no. 3, pp. 466–475, Sep. 1995, doi: 10.1016/0029-7844(95)00195-W.*

61. *M. Moretti and B. M. Sibai, “Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester,” Am J Obstet Gynecol, vol. 159, no. 2, pp. 390–396, Aug. 1988, doi: 10.1016/S0002-9378(88)80092-9.*

62. *“Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK: Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm rupture of membranes. Obstet Gynecol 64:60–64, 1984”.*

63. *I. T. Thomas and D. W. Smith, “Oligohydramnios, cause of the nonrenal features of Potter’s syndrome, including pulmonary hypoplasia,” J Pediatr, vol. 84, no. 6, pp. 811–814, Jun. 1974, doi: 10.1016/S0022-3476(74)80753-5.*

64. *A. Rotschild, E. W. Ling, M. L. Puterman, and D. Farquharson, “Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes,” Am J Obstet Gynecol, vol. 162, no. 1, pp. 46–52, Jan. 1990, doi: 10.1016/0002-9378(90)90818-R.*

65. *H. W. Kilbride and D. W. Thibeault, “Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes: Pathophysiology and management,” Clin Perinatol, vol. 28, no. 4, pp. 761–785, Dec. 2001, doi: 10.1016/S0095-5108(03)00076-9.*

66. *S. Ronzoni et al., “Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes,” Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, vol. 44, no. 11, pp. 1193-1208.e1, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.jogc.2022.08.014.*

67. *B. M. Mercer et al., “The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing,” Am J Obstet Gynecol, vol. 183, no. 3, pp. 738–745, Sep. 2000, doi: 10.1067/mob.2000.106766.*

68. *S. Cousens, H. Blencowe, M. Gravett, and J. E. Lawn, “Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection,” Int J Epidemiol, vol. 39, no. Supplement 1, pp. i134–i143, Apr. 2010, doi: 10.1093/ije/dyq030.*

69. *R. Romero et al., “Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes,” The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 28, no. 12, pp. 1394–1409, Aug. 2015, doi: 10.3109/14767058.2014.958463.*

70. *T. Schmitz et al., “Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF),” European Journal of Obstetrics & Gynecology and*

Reproductive Biology, vol. 236, pp. 1–6, May 2019, doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.

71. *A. T. N. Tita and W. W. Andrews, "Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis," Clin Perinatol, vol. 37, no. 2, pp. 339–354, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003.*

72. *D. P. Ascher et al., "Failure of intrapartum antibiotics to prevent culture-proved neonatal group B streptococcal sepsis.," J Perinatol, vol. 13, no. 3, pp. 212–6, 1993.*

73. *S. Kenyon, M. Boulvain, and J. P. Neilson, "Antibiotics for preterm rupture of membranes," in Cochrane Database of Systematic Reviews, S. Kenyon, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003. doi: 10.1002/14651858.CD001058.*

74. *S. Kenyon, M. Boulvain, and J. P. Neilson, "Antibiotics for preterm rupture of membranes," Cochrane Database of Systematic Reviews, Dec. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.*

75. *B. M. Mercer et al., "What we have learned regarding antibiotic therapy for the reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes," Semin Perinatol, vol. 27, no. 3, pp. 217–230, Jun. 2003, doi: 10.1016/S0146-0005(03)00016-8.*

76. *J. Lee, R. Romero, S. M. Kim, P. Chaemsaithong, and B. H. Yoon, "A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM," The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 29, no. 17, pp. 2727–2737, Sep. 2016, doi: 10.3109/14767058.2015.1103729.*

77. *J. Lee, R. Romero, S. M. Kim, P. Chaemsaithong, and B. H. Yoon, "A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM," The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 29, no. 17, pp. 2727–2737, Sep. 2016, doi: 10.3109/14767058.2015.1103729.*

78. *J. Daniels, J. Gray, H. Pattison, R. Gray, R. Hills, and K. Khan, "Intrapartum tests for group B streptococcus: accuracy and acceptability of screening,"*

BJOG, vol. 118, no. 2, pp. 257–265, Jan. 2011, doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02725.x.

79. *S. Schrag, R. Gorwitz, K. Fultz-Butts, and A. Schuchat, "Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC.," MMWR Recomm Rep, vol. 51, no. RR-11, pp. 1–22, Aug. 2002.*

80. *American College of Obstetricians and Gynecologists, "ACOG Committee Opinion: number 279, December 2002. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns.," Obstetrics and gynecology, vol. 100, no. 6, pp. 1405–12, Dec. 2002, doi: 10.1016/s0029-7844(02)02629-7.*

81. *F. C. Brownfoot, D. I. Gagliardi, E. Bain, P. Middleton, and C. A. Crowther, "Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth," Cochrane Database of Systematic Reviews, Aug. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD006764.pub3.*

82. *D. Roberts and S. R. Dalziel, "Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth," in Cochrane Database of Systematic Reviews, D. Roberts, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.*

83. *E. Romejko-Wolniewicz, J. Teliga-Czajkowska, and K. Czajkowski, "Antenatal steroids," Curr Opin Obstet Gynecol, vol. 26, no. 2, pp. 77–82, Apr. 2014, doi: 10.1097/GCO.0000000000000047.*

84. *B. M. MERCER, "Is There a Role for Tocolytic Therapy During Conservative Management of Preterm Premature Rupture of the Membranes?," Clin Obstet Gynecol, vol. 50, no. 2, pp. 487–496, Jun. 2007, doi: 10.1097/GRF.0b013e31804c977d.*

85. *A. D. Mackeen, J. Seibel-Seamon, J. Muhammad, J. K. Baxter, and V. Berghella, "Tocolytics for preterm premature rupture of membranes," Cochrane Database of Systematic Reviews, Feb. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD007062.pub3.*

86. *C. Crowther and L. Doyle, "Magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus," in Cochrane Database of Systematic Reviews,*

L. Doyle, Ed., Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. doi: 10.1002/14651858.CD004661.

87. *D. J. Rouse et al., "A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy," New England Journal of Medicine, vol. 359, no. 9, pp. 895–905, Aug. 2008, doi: 10.1056/NEJMoa0801187.*

88. *S. Sarrazin et al., "Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy," Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, vol. 1765, no. 1, pp. 25–37, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.bbcan.2005.08.004.*

89. *"Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1,*

Akciğerde eksprese edilen ve sitokinler tarafından düzenlenen yeni bir insan endotel hücresine özgü moleküldür. J Biol Kimya 1996; 271:20458-64.".

90. *S. F. Oktar et al., "Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension," Clin Exp Hypertens, vol. 41, no. 8, pp. 787–794, Nov. 2019, doi: 10.1080/10641963.2019.1652632.*

91. *J. Bessa, A. Albino-Teixeira, M. Reina-Couto, and T. Sousa, "Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases," Clinica Chimica Acta, vol. 509, pp. 310–335, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.07.041.*

92. *E. Rennel et al., "Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer," Exp Cell Res, vol. 313, no. 7, pp. 1285–1294, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.yexcr.2007.01.021.*

93. *P. Lassalle et al., "ESM-1 Is a Novel Human Endothelial Cell-specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines," Journal of Biological Chemistry, vol. 271, no. 34, pp. 20458–20464, Aug. 1996, doi: 10.1074/jbc.271.34.20458.*

94. *A. Kali and K. S. R. Shetty, "Endocan: A novel circulating proteoglycan," Indian J Pharmacol, vol. 46, no. 6, p. 579, 2014, doi: 10.4103/0253-7613.144891.*

95. *N. De Freitas Caires et al., "Identification of a 14kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis," J Pharm Biomed Anal, vol. 78–79, pp. 45–51, May 2013, doi: 10.1016/j.jpba.2013.01.035.*

96. *B. S. Chew et al., "Endocan expression in placenta of women with hypertension," Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 45, no. 2, pp. 345–351, Feb. 2019, doi: 10.1111/jog.13836.*

97. *P. Paulus, Carla Jennewein, and K. Zacharowski, "Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis?" Biomarkers, vol. 16, no. sup1, pp. S11–S21, Jul. 2011, doi: 10.3109/1354750X.2011.587893.*

98. *N. İlflazoğlu, H.Eroğlu, H. E. Tolunay, and A. Yücel, "Comparison of the maternal serum endocan levels in preterm premature rupture of membrane and normal pregnancy," Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 47, no. 9, pp. 3151–3158, Sep. 2021, doi: 10.1111/jog.14836.*

99. *T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, "IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease," Cold Spring Harb Perspect Biol, vol. 6, no. 10, pp. a016295–a016295, Oct. 2014, doi: 10.1101/cshperspect. a016295.*

100. *M. Song and J. A. Kellum, "Interleukin-6," Crit Care Med, vol. 33, no. Suppl, pp. S463–S465, Dec. 2005, doi: 10.1097/01.CCM.0000186784.62662.A1.*

101. *S. Akira, T. Taga, and T. Kishimoto, "Interleukin-6 in Biology and Medicine," 1993, pp. 1–78. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60532-5.*

102. *P. C. Heinrich, J. V Castell, and T. Andus, "Interleukin-6 and the acute phase response," Biochemical Journal, vol. 265, no. 3, pp. 621–636, Feb. 1990, doi: 10.1042/bj2650621.*

103. *T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, "IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease," Cold Spring Harb Perspect Biol, vol. 6, no. 10, pp. a016295–a016295, Oct. 2014, doi: 10.1101/cshperspect. a016295.*

104. *R.-M. Holst et al., "Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: Relationship to histological chorioamnionitis," The Journal of*

Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 20, no. 12, pp. 885–893, Jan. 2007, doi: 10.1080/14767050701752601.

105. *S. Gulati et al., "Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study," The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 25, no. 8, pp. 1428–1432, Aug. 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.638952.*

106. *R. Trochez-Martinez, P. Smith, and R. Lamont, "Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review," BJOG, vol. 114, no. 7, pp. 796–801, Jul. 2007, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01385.x.*

107. *"Acker, David B., et al. 'The leukocyte count in labor.' American journal of obstetrics and gynecology 153.7 (1985): 737-739".*

108. *G. N. Buyuk, Z. A. Oskovi-Kaplan, and H. Durukan, "Maternal Serum Haptoglobin Levels as a Marker of Preterm Premature Rupture of Membranes," Z Geburtshilfe Neonatol, vol. 225, no. 01, pp. 47–50, Feb. 2021, doi: 10.1055/a-1167-4512.*

109. *"ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature Rupture of Membranes," Obstetrics & Gynecology, vol. 109, no. 4, pp. 1007–1020, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000263888.69178.1f.*

110. *R. Menon and L. S. Richardson, "Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes," Semin Perinatol, vol. 41, no. 7, pp. 409–419, Nov. 2017, doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012.*

111. *N. İflazoğlu, H. Eroğlu, H. E. Tolunay, and A. Yücel, "Comparison of the maternal serum endocan levels in preterm premature rupture of membrane and normal pregnancy," Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 47, no. 9, pp. 3151–3158, Sep. 2021, doi: 10.1111/jog.14836.*

112. *A. Ovayolu, G. Ovayolu, E. Karaman, T. Yuce, A. Turgut, and N. Bostancıeri, "Maternal serum endocan concentrations are elevated in patients with preterm premature rupture of membranes," J Perinat Med, vol. 47, no. 5, pp. 510–515, Jul. 2019, doi: 10.1515/jpm-2018-0401*.

113. *R. L. Goldenberg, J. C. Hauth, and W. W. Andrews, “Intrauterine Infection and Preterm Delivery,” New England Journal of Medicine, vol. 342, no. 20, pp. 1500–1507, May 2000, doi: 10.1056/NEJM200005183422007.*

114. *W. A. Sayed Ahmed, M. R. Ahmed, M. L. Mohamed, M. A. Hamdy, Z. Kamel, and K. M. Elnahas, “Maternal serum interleukin-6 in the management of patients with preterm premature rupture of membranes,” The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 29, no. 19, pp. 3162–3166, Oct. 2016, doi: 10.3109/14767058.2015.1118036.*

115. *A. P. Murtha, P. C. Greig, C. E. Jimmerson, B. Roitman-Johnson, J. Allen, and W. N. P. Herbert, “Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection,” Am J Obstet Gynecol, vol. 175, no. 4, pp. 966–969, Oct. 1996, doi: 10.1016/S0002-9378(96)80033-0.*

116. *S. Gupta, H. S. Gaikwad, B. Nath, and A. Batra, “Can vitamin C and interleukin 6 levels predict preterm premature rupture of membranes: evaluating possibilities in North Indian population,” Obstet Gynecol Sci, vol. 63, no. 4, pp. 432–439, Jul. 2020, doi: 10.5468/ogs.19188.*

117. *G. E. Osanyin and O. Adegbola, “Maternal Serum Interleukın 6 Levels And Fetomaternal Outcomes In Women Wıth Preterm Premature Rupture Of Membranes In Lagos, South-Western Nıgerıa,” The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, pp. 1–18, Jan. 2016, doi: 10.3109/14767058.2015.1135123.*

118. *J. Y. Obed, A. Zarma, and L. Mamman, “Antenatal complications in adolescent mothers aged below 14 years.,” Afr J Med Med Sci, vol. 26, no. 3–4, pp. 179–82, 1997.*

119. *“Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes,” Obstetrics & Gynecology, vol. 128, no. 4, pp. e165–e177, Oct. 2016, doi: 10.1097/AOG.0000000000001712.*

120. *A. T. N. Tita and W. W. Andrews, “Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis,” Clin Perinatol, vol. 37, no. 2, pp. 339–354, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.clp.2010.02.003.*

121. *T. Oludag, F. Gode, E. Caglayan, B. Saatli, R. E. Okyay, and S. Altunyurt, "Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes," Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, vol. 40, no. 4, pp. 954–960, Apr. 2014, doi: 10.1111/jog.12273.*

122. *I. Musilova et al., "Maternal white blood cell count cannot identify the presence of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes," PLoS One, vol. 12, no. 12, p. e0189394, Dec. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0189394.*

123. *I. Musilova et al., "Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes," PLoS One, vol. 12, no. 8, p. e0182731, Aug. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0182731.*

124. *S. Saini, N. Goel, M. Sharma, B. Arora, and N. Garg, "C-reactive proteins as an indicator of sub-clinical infection in cases of premature rupture of membranes.," Indian J Pathol Microbiol, vol. 46, no. 3, pp. 515–6, Jul. 2003.*

125. *M. A. Ismail, M. J. Zinaman, R. I. Lowensohn, and A. H. Moawad, "The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes," Am J Obstet Gynecol, vol. 151, no. 4, pp. 541–544, Feb. 1985, doi: 10.1016/0002-9378(85)90285-6.*

126. *J. Lim et al., "Effects of central obesity on maternal complications in Korean women of reproductive age," Obes Res Clin Pract, vol. 13, no. 2, pp. 156–163, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.orcp.2019.03.004.*

127. *Z. Chen et al., "Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and pregnancy outcomes in China," International Journal of Gynecology & Obstetrics, vol. 109, no. 1, pp. 41–44, Apr. 2010, doi: 10.1016/j.ijgo.2009.10.015.*

128. *A. Peaceman et al., "Length of Latency with Preterm Premature Rupture of Membranes before 32 Weeks' Gestation," Am J Perinatol, vol. 32, no. 01, pp. 057–062, May 2014, doi: 10.1055/s-0034-1373846.*

129. *J. Ludmir, T. Bader, L. Chen, C. Lindenbaum, and G. Wong, "Poor perinatal outcome associated with retained cerclage in patients with premature rupture of membranes.," Obstetrics and gynecology, vol. 84, no. 5, pp. 823–6, Nov. 1994.*

130. *T. F. McElrath, E. R. Norwitz, E. S. Lieberman, and L. J. Heffner, "Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of the membranes: Should the stitch be removed?," Am J Obstet Gynecol, vol. 183, no. 4, pp. 840–846, Oct. 2000, doi: 10.1067/mob.2000.108870.*

131. *J.-C. Pasquier et al., "A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS cohort)," European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, vol. 121, no. 2, pp. 164–170, Aug. 2005, doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.12.015.*

132. *S. Kenyon, D. Taylor, and W. Tarnow-Mordi, "Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial," The Lancet, vol. 357, no. 9261, pp. 979–988, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)04233-1.*

133. *N. Meirowitz, "Effect of labor on infant morbidity and mortality with preterm premature rupture of membranes: United States population- based study," Obstetrics & Gynecology, vol. 97, no. 4, pp. 494–498, Apr. 2001, doi: 10.1016/S0029-7844(00)01203-5.*

134. *A. Spinillo, E. Capuzzo, M. Stronati, A. Ometto, S. Orcesi, and E. Fazzi, "Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age," BJOG, vol. 102, no. 11, pp. 882–887, Nov. 1995, doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb10875.x.*

135. *American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, "Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes.," Obstetrics and gynecology, vol. 128, no. 4, pp. e165-77, Oct. 2016, doi: 10.1097/AOG.0000000000001712.*

136. *D. M. Bond et al., "Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks'*

gestation for improving pregnancy outcome," Cochrane Database of Systematic Reviews, vol. 2017, no. 3, Mar. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD004735.pub4.

137. *"ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature Rupture of Membranes," Obstetrics & Gynecology, vol. 109, no. 4, pp. 1007–1020, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000263888.69178.1f.*

138. *J. M. Morris et al., "Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial," The Lancet, vol. 387, no. 10017, pp. 444–452, Jan. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2.*

139. *T. Schmitz et al., "Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)," European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, vol. 236, pp. 1–6, May 2019, doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.*

140. *D. Getahun et al., "Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies," Am J Obstet Gynecol, vol. 202, no. 6, pp. 570.e1-570.e6, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.010.*

141. *R. Seyama et al., "Retrospective study of the recurrence risk of preterm birth in Japan," The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 35, no. 3, pp. 515–519, Feb. 2022, doi: 10.1080/14767058.2020.1727435.*

142. *C. M. Briery et al., "Women with preterm premature rupture of the membranes do not benefit from weekly progesterone," Am J Obstet Gynecol, vol. 204, no. 1, pp. 54.e1-54.e5, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.022.*

143. *G. Luo et al., "Progesterone Inhibits Basal and TNF-α-Induced Apoptosis in Fetal Membranes: A Novel Mechanism to Explain Progesterone-Mediated Prevention of Preterm Birth," Reproductive Sciences, vol. 17, no. 6, pp. 532–539, Jun. 2010, doi: 10.1177/1933719110363618.*

144. *"Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice," Am J Obstet Gynecol, vol. 206, no. 5, pp. 376–386, May 2012, doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.010.*

145. *C. A. Combs et al., “17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” Am J Obstet Gynecol, vol. 213, no. 3, pp. 364.e1-364.e12, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.009.*

146. *J. Quist-Nelson, P. Parker, N. Mokhtari, R. Di Sarno, G. Saccone, and V. Berghella, “Progestogens in singleton gestations with preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials,” Am J Obstet Gynecol, vol. 219, no. 4, pp. 346-355.e2, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.027.*

147. *A. Care et al., “Should phenotype of previous preterm birth influence management of women with short cervix in subsequent pregnancy? Comparison of vaginal progesterone and Arabin pessary,” Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, vol. 53, no. 4, pp. 529–534, Apr. 2019, doi: 10.1002/uog.1*