T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yağmur Özkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022





T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yağmur Özkan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli Mihmanlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecimde mesleki bilgi ve birikimlerini paylaşarak eğitimime büyük katkı sağlayan, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Asistanlık eğitimim süresince mesleki eğitimime katkıları dışında, ihtiyaç duyduğum anlarda desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya, Op. Dr. Fatma Nur Çetinkaya, Op. Dr. Başak Cıngıllıoğlu, Op. Dr. Emine Paşmakoğlu, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Erhan Aktürk, Op. Dr. Yelda Zindar, Op. Dr. Elif Dilasa Pala Köse, Prof. Dr. Özgür Akbayır ve Op. Dr. Hicran Acar Şirinoğlu'na;

Cerrahi anlamda gelişmeme katkıda bulunan ve kendilerinden önemli tecrübeler edindiğim uzmanlarım Op. Dr. Nedim Tokgözoğlu, Op. Dr. Betül Büyükkaya Alptekin, Op. Dr. Nazire Eraslan Usta, Op. Dr. Hüseyin Turhan Özkan, Op. Dr. Arman Kegam Yeramyan, Op. Dr. Aydın Kılınç ve Op. Dr. Burak Arslan'a;

Kısa süreli çalışma fırsatı bulduğum ancak bu süreçte tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Enis Özkaya'ya ve Op. Dr. Miraç Özalp'e;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen asistanlık eğitimine devam etmekte olan arkadaşlarıma,

Bu dönem içinde birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline;

Beni bu günlere getiren, sevgisini ve desteğini kalpten hissettiren, ilk öğretmenim olan canım anneme ve kardeşime;

Hayatıma girdiği andan itibaren, her türlü zorlukta yanımda olan, her zaman beni destekleyen hayat arkadaşım Can'a;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yağmur Özkan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER…….....……..iv

KISALTMALAR vi

TABLO LİSTESİ VE ŞEKİL LİSTESİ.....vii

ÖZET viii

ABSTRACT ix

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER.....3

2.1. Preterm Prematür Membran Rüptürü…….…….....3

2.1.1. Tanım ……...3

2.1.2. Fetal Membranlar ve Amniyon …….…….....3

2.1.3. İnsidans ……....6

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri …….……..6

2.1.5. Tanı ……..…….....10

2.1.6. Tedavi……..……...12

2.1.6.1. Kortikosteroid Tedavisi …….....12

2.1.6.2. Antibiyotikler ……...……..…..13

2.1.6.3. Tokolitik Tedavi……...…….....14

2.1.6.4. Magnezyum Sülfat Tedavisi ……..….....15

2.1.7. Yönetim ……...……...16

2.1.7.1. 24 Hafta Öncesinde PPROM Yönetimi ……....16

2.1.7.2. 24 – 32 Hafta Arasında PPROM Yönetimi …….....17

2.1.7.3. 32 – 33 Hafta Arasında PPROM Yönetimi …….....17

2.1.7.4. 34-36 Hafta Arasında PPROM Yönetimi ……...……..18

2.1.8. Komplikasyonlar ……..……..18

2.1.8.1 Maternal Komplikasyonlar ……..……..18

2.1.8.1.1. Koryoamniyonit ……..……...19

2.1.8.1.2. Ablasyo Plasenta ……..……..20

2.1.8.1.3. Kord Prolapsusu ……..……...22

2.1.8.2. Neonatal Komplikasyonlar ……..…….23

2.2. Nötrofil / Lenfosit Oranı ve Platelet / Lenfosit Oranı …….....25

3. MATERYAL VE METOD ……..……...27

4. BULGULAR ……..…….29

5. TARTIŞMA ……..……..34

6. SONUÇ ……..……..…38

7. KAYNAKLAR ……..……..…39

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: American Collage of Obstetricians and Gynecologists

APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

BPD: Bronkopulmoner displazi

CP: Serebral palsi

CRH: Cortikotropin Releasing Hormone

CRP: C-reaktif protein

EMR: Erken membran rüptürü

FFN: Fetal fibronektin

GBS: Grup B Streptokok

IGFBP: Insulin like growth factor binding proteins

IVH: İntraventriküler hemoraji

MMP: Matriks metalloproteinaz

NEK: Nekrotizan enterokolit

NLR: Neutrophill / Lymphocyte ratio

PAMG: Plasental alfa makroglobulin

PLR: Platelet / Lymphocyte ratio

PPROM: Preterm prematür membran rüptürü

RDS: Respiratuar distress sendromu

ROP: Retinopathy of prematurity

TIMP: Tissue inhibitör of metalloproteinases

USG: Ultrasonografi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. GBS profilaksisi ……..13

Tablo 2. Yaygın kullanılan tokolitikler ……..14

Tablo 3. Koryoamniyonit tanı kriterleri ……19

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun yaş, gravida ve pariteye göre karşılaştırılması .29

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun doğum haftası ve doğum şekline göre karşılaştırılması ……...30

Tablo 6. Çalışma ve kontrol grubunun yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması …….30

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve CRP sonuçlarının karşılaştırılması ……...31

Tablo 8: Çalışma ve kontrol grubunun NLR ve PLR sonuçları ……32

Tablo 9: PPROM varlığında tek ve çok yönlü logistik regresyon analizi …….32

Tablo 10: NLR ve PLR kestirim noktaları ……....33

Şekil 1: Amniyon ve koryonda her katmanın hücre dışı matris bileşimi …….5

Şekil 2: PPROM tanısında NLR ve PLR açısından ROC Eğrisi ……...33

ÖZET

Giriş: Preterm prematür membran rüptürü preterm (PPROM) doğumun en sık sebeplerinden biri olmakla beraber ciddi maternal ve neonatal komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bilinen çok fazla risk faktörü olmasına rağmen nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Amaç: Preterm prematür membran rüptürü tanı ve takibinde günlük pratik bir yöntem bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı preterm prematür membran rüptürü ile nötrofil/lenfosit (NLR) ve platelet/lenfosit (PLR) oranları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Preterm prematür membran rüptürü tanısı alan 24-34 gebelik haftaları arasında olan 80 kadın çalışmaya dahil edildi. Aynı gebelik haftaları arasında membran rüptürü olmayan 83 kadın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan kadınlara ait bilgiler retrospektif olarak hastane kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: PPROM olan grupta ortalama maternal yaş 27,43±6,71(ort±ss), kontrol grubunda ise 27,99±5,79 olarak hesaplandı. İki grup arasında gravida ve parite değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Çalışma grubunda ortalama gebelik haftası 30,91±2,5(ort±ss) olarak hesaplandı. PPROM olan grubun NLR ortalaması 30,96±2,55(ort±ss), kontrol grubunda ise 30,91±2,43(ort±ss) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,029). PPROM olan grubun PLR ortalaması 148,06±72,18(ort±ss), kontrol grubunun 126,74±45,85(ort±ss) olarak hesaplandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,026).

Sonuç: NLR ve PLR oranları PPROM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. PPROM grubunda sezaryen oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. PPROM olan grupta yenidoğan 1. ve 5. dakika Apgar skorunun daha düşük olduğu saptandı. Günümüzde yaygın olarak kullanılan C- reaktif protein (CRP) değerinde iki grup arasında farklılık gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Preterm prematür membran rüptürü, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı

ABSTRACT

EVALUATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE AND THROMBOCYTE/LYMPHOCYTE RATIOS IN CASES OF PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

Introduction: Although preterm premature rupture of membranes (PPROM) is one of the most common causes of preterm birth, it can also lead to serious maternal and neonatal complications.

There are many known risk factors, but the cause is not fully understood.

Aim: There is no daily practical method for the diagnosis and follow-up of preterm premature rupture of membranes. The aim of this study is to investigate the relationship between preterm premature rupture of membranes and neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte (PLR) ratios.

Material and Method: Eighty women with a diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 24-34 weeks of gestation were included in the study. Eighty three women without membrane rupture between the same gestational weeks constituted the control group. Information about the women participating in the study was obtained retrospectively from hospital records.

Results: Mean maternal age was 27.43±6.71 (mean±sd) in the PPROM group, and 27.99±5.79 in the control group. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of gravida and parity values. The mean week of gestation in the study group was calculated as 30.91±2.5 (mean±sd). While the mean NLR of the PPROM group was 30.96±2.55 (mean±sd), it was calculated as 30.91±2.43 (mean±sd) in the control group and was found to be statistically significantly higher (p=0.029). The mean PLR of the PPROM group was calculated as 148.06±72.18 (mean±sd) and 126.74±45.85 (mean±sd) in the control group. These values were found to be statistically significantly higher (p=0.026).

Conclusion: The neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios were significantly higher in the PPROM group than in the healthy control group. Cesarean section rate was found to be significantly higher in the PPROM group. It was found that the newborn 1st and 5th minute Apgar scores were lower in the PPROM group. No difference was observed between the two groups in the CRP value, which is widely used today.

Keywords: Preterm premature rupture of fetal membranes, neutrophl/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Erken membran rüptürü (EMR), fetüsü saran koryoamniyotik zarların doğum eylemi başlamadan hasarlanarak amniyon sıvısının kaybedilmesidir. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) ise 37. gebelik haftasından önce ve doğum eylemi başlamamışken fetal membranların açılmasıdır. Fizik muayene ile anlaşılan bu aşamadan doğuma kadar geçen süre ise latent periyot olarak adlandırılır (1).

Gebeliğin 37. haftasından önce doğan bebekler preterm olarak tanımlanır. Doğumdaki gestasyon haftası ile yenidoğan morbidite ve mortalitesi ters orantılıdır (2). 34 haftadan önce olan doğumlar erken preterm, 34-36 hafta arasında olan doğumlar geç preterm olarak isimlendirilir. Preterm doğumun başlıca nedenleri arasında PPROM, maternal ya da fetal endikasyonlardan kaynaklanan preterm doğum, çoğul gebelikler yer alırken bazı preterm doğumların nedeni açıklanamamaktadır. Tüm preterm doğumların %30-35'i membran rüptürünü takip eden preterm doğumlardır (3).

37. gebelik haftasından önce fetal membran rüptürü; tüm gebelerin %3-4'ünde görülür ve spontan preterm doğumun yaklaşık %40'ından sorumludur. Preterm doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. 1 yılda ABD'de yaklaşık 560000 preterm doğum gerçekleşmekte ve yaklaşık 150000 preterm doğum PPROM ile komplike olmaktadır (2).

PPROM'un inflamasyon ve oksidatif stresi içeren karmaşık bir patofizyolojisi vardır. PPROM riskini artıran çok fazla faktör olsa da nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

PPROM'lu hastaların klinik değerlendirme ve yönetim yaklaşımı tartışmalıdır. Yönetim; gebelik haftası, doğumun göreceli riskleri ve ekspektan yaklaşımın olası komplikasyonlarının değerlendirilmesine dayanır (1).

PPROM tanısını doğrulamak için fern testi, nitrazin testi, Amniosure gibi testler mevcut olsa da PPROM'u güvenilir şekilde tahmin etmek için hiçbir yöntem mevcut değildir (3). Bazı enflamatuar mediatörlerin; amniyotik sıvıda ve servikovajinal sekresyonların yanı sıra maternal kanda ölçümü ile fetal iyilik halinin

değerlendirilmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Günlük takibe uygun pratik bir yöntem halen bulunmamaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan C-reaktif protein (CRP) ve beyaz küre gibi belirteçlerin yeri halen tartışmalıdır. Tam kan sayımı, klinik pratikte basit, ucuz ve kolayca bulunabilen bir laboratuvar testidir. Daha önce yapılan çalışmalarda trombosit artışının enfeksiyon, inflamasyon ve malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Son zamanlarda, trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR), çeşitli patolojik durumlarda olumsuz sonuçlarla bağlantılı yeni potansiyel inflamatuar belirteçler olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın amacı, PPROM'lu hastalarda NLR ve PLR değerlerini, aynı gebelik haftalarında olan sağlıklı gebelerle karşılaştırmak ve değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.PRETERM PREMATÜR MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.1.1.Tanım

Erken membran rüptürü tanımı doğum eylemi başlamadan önce fetal membranların hasarlanarak amniyon sıvısının kaybedilmesini ifade eder. Gebeliğin 37. haftasından önce olduğunda ise preterm prematür membran rüptürü olarak tarif edilir (1).

Membranın yırtılması ve doğumun başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR' de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe süre uzamaktadır. Termde eylem membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 arasındaki gebelik haftalarında olan %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90' ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50' sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır (5).

2.1.2. Fetal Membranlar ve Amniyon

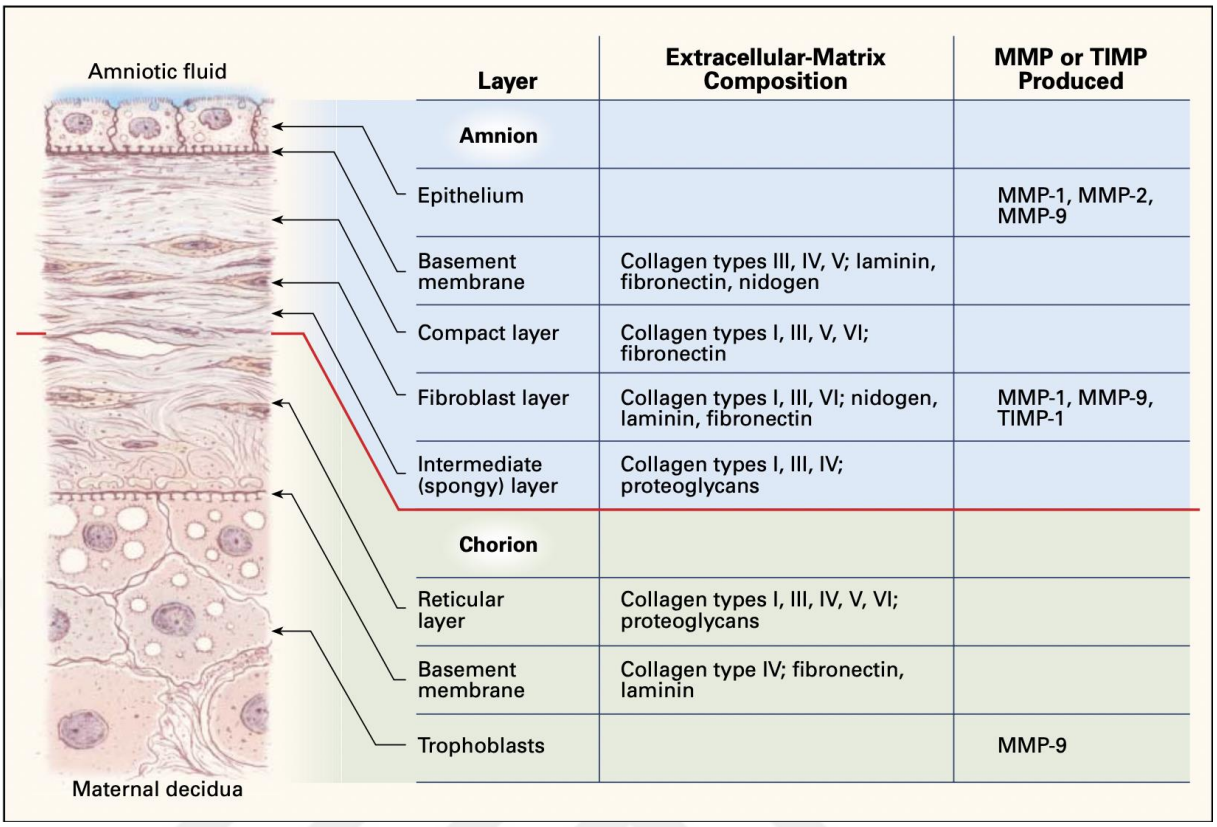
Fetal membranlar; içte amniyotik boşluğu dolduran, fetüs ve eklerini çevreleyen amniyon ve dışta maternal desiduaya yapışan koryon olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Başlangıçta amniyon ve koryon ayrı tabakalardır. Amniyotik kese gebeliğin 14. haftasının sonunda koryon ile birleşene kadar ultrason ile görülebilir. Sonrasında; amniyon ve koryon, kollajenden zengin bir konnektif doku tabakasıyla birleşirler. Amniyon; tek katlı kübik epitel tabaka, altta yer alan kompakt mezenkimal tabaka ve koryona bitişik spongioz tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşur. Koryon ise dışta retiküler, içte sitotrofoblastik tabaka olmak üzere iki tabakadan oluşur (6).

Amniyon beş ayrı katmandan oluşur. Fetüse en yakın olan en içteki tabaka amniyotik epiteldir. Amniyotik epitel hücreleri, amniyonun bir sonraki tabakası olan bazal membranı oluşturan tip III ve tip IV kollajeni ve glikoproteinleri (laminin, nidogen ve fibronektin) salgılar. Bazal membrana bitişik kompakt bağ dokusu

tabakası, amniyonun ana fibröz iskeletini oluşturur. Kompakt tabakanın kollajenleri, fibroblast tabakasındaki mezenkimal hücreleri tarafından salgılanır. Fibroblast tabakası, mezenkimal hücreler ve makrofajlardan oluşan amniyotik tabakanın en kalın bölümüdür. Bu tabakada interstisyel kollajenler (tip I ve III) baskındır ve amniyonun mekanik bütünlüğünü koruyan paralel demetler oluşturur. Tip V ve VI kollajen, interstisyel kollajenler ve bazal membran arasında filamentli bağlantılar oluşturur. Amniyotik bağ dokusundaki kollajen fibrilleri arasında amorf madde yoktur, bu nedenle amniyon gebelik boyunca gerilme gücünü korur. İnsan amniyonunda düz kas hücreleri, sinirler, lenfatikler ve kan damarları yoktur (7,8).

Fetal fibronektin (FFN) koryodesidual birleşim yerinde bulunan, fetal membranları plasenta ve desiduaya birleştiren bir glikoproteindir. Fetal membranlar ve trofoblastlar tarafından yapılır (7).

Amniyon ile koryon arasında intermediate katman yer alır. Bu tabaka, amniyonun maternal desiduaya yapışan koryon üzerinde kaymasına izin vererek fiziksel stresleri emer. Koryon amniyondan daha kalın olmasına rağmen, amniyonun gerilmeye dayanıklılığı koryondan daha fazladır. Bu nedenle, amniyonun yırtılmaya karşı dayanıklılığı başarılı gebelik sonuçları için hayati derecede önem taşır (6).



Layer	Extracellular-Matrix Composition	MMP or TIMP Produced
Amnion		
Epithelium		MMP-1, MMP-2, MMP-9
Basement membrane	Collagen types III, IV, V; laminin, fibronectin, nidogen	
Compact layer	Collagen types I, III, V, VI; fibronectin	
Fibroblast layer	Collagen types I, III, VI; nidogen, laminin, fibronectin	MMP-1, MMP-9, TIMP-1
Intermediate (spongy) layer	Collagen types I, III, IV; proteoglycans	
Chorion		
Reticular layer	Collagen types I, III, IV, V, VI; proteoglycans	
Basement membrane	Collagen type IV; fibronectin, laminin	
Trophoblasts		MMP-9

Şekil 1. Amniyon ve koryonda her katmanın hücre dışı matris bileşimi ve matris metaloproteinazların (MMP) ve metalloproteinazların (TIMP) doku inhibitörlerinin üretim yerleri gösterilmektedir-Samuel Parry, M.D., and Jerome F. Strauss, M.D., Ph.D.'den (9)

Amniyon ilk olarak embriyo gelişiminin 7. veya 8. gününde tanımlanabilir. Başlangıçta bir veziküldür, daha sonra dorsal embriyo yüzeyini kaplayan küçük bir kese haline gelir. Amniyon genişledikçe, yavaş yavaş büyüyen embriyoyu içine alır (6).

Amniyotik sıvı bu amniyotik keseyi doldurur. Amniyotik sıvı hacmi 10. gebelik haftasında yaklaşık 30 mL, 16. haftada 200 mL olup 34. gebelik haftasına kadar artar sonra azalır. Termde, ortalama amniyotik sıvı hacmi 1000 mL'dir. Bu sıvının %98'i sudur (10,11).

Gebeliğin erken döneminde, amniyotik kavite ekstrasellüler sıvıya benzer bir sıvı ile doludur. Gebeliğin ilk yarısı boyunca su ve diğer moleküllerin transferi amniyondan transmembranöz akım, plasental yüzeydeki fetal damarlardan

intramembranöz akım ve fetal ciltte transkutanöz akım yoluyla gerçekleşir. Fetal idrar üretimi 8-11. gebelik haftaları arasında başlar ama ikinci trimestere kadar amniyotik sıvının ana bileşeni haline gelmez. Fetal ciltten su transportu, keratinizasyonun gerçekleştiği 22-25 haftaya kadar devam eder (10,11).

İlerleyen gebelik haftası ile birlikte amniyotik sıvının regülasyonunda dört temel yol rol oynar. İlki, gebeliğin ikinci yarısından itibaren amniyotik sıvının ana kaynağı olan fetal idrar üretimidir. Amniyotik sıvının osmolalitesi 260 mOsm/L, maternal ve fetal plazmanın osmolalitesi yaklaşık 280 mOsm/L'dir. Amniyotik sıvının bu hipotonitesi sayesinde plasental yüzdeki fetal damarlar boyunca anlamlı intramembranöz sıvı transferi sağlanır ve bu transfer sıvı hacminin ikinci düzenleyicisidir. Amniyotik sıvı hacminin üçüncü kaynağı fetal akciğerlerin sıvı sekresyonudur. Son olarak, fetal yutma amniyotik sıvı emiliminin primer düzenleyicisidir ve yaklaşık 500-1000 mL/gündür (10,11).

2.1.3. İnsidans

Term gebelerde erken membran rüptürü %8 oranında gelişir ve su gelişini sıklıkla uterin kontraksiyonlar ve doğum takip eder. Preterm prematür membran rüptürü tüm gebeliklerin yaklaşık %3'ünü etkiler. Erken doğum; tüm doğumların %12 kadarında görülür ve preterm doğumların %30-35'inden preterm prematür membran rüptürü sorumludur (1).

2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Term gebelerde yapılan histolojik çalışmalarda, membranların rüptüre olduğu alanda kalınlaşmış bağ dokusu ile birlikte incelmiş desidua ve amniyon ile koryon arasındaki bozulmuş bağlantılarla karakterize farklı morfolojideki bölgenin varlığı gösterilmiştir. Termde bu fizyolojik değişiklikler servikal açılmaya eşlik eder ve servikal ostium bölgesinde fokal zayıflamaya yol açarak membranların rüptürüne sebep olur (12).

Hücresel düzeyde ise, fosfolipazlar, eikozonoidler (özellikle prostoglandin E2), sitokinler, elastazlar, matrix proteinazlar veya patolojik ve fizyolojik stimuluslardan sorumlu diğer proteazlar salınarak bu değişikliklere neden olur (13).

Temel hücresel değişiklikler benzer olmakla birlikte, PPROM ve term EMR'de etiyolojiler farklıdır. İntraamniotik enfeksiyon ve desidual hemoroji (plasenta dekolmanı), koryodesidual dokulara ve amnion sıvısı içerisine proteaz salınımına yol açarak preterm erken membran rüptürüne yol açar. PPROM olgularında %4-12 oranında plasenta dekolmanı gerçekleşir, 28. gestasyonel haftadan küçük olgularda bu oran daha fazladır. Ancak bu durumun PPROM'un sebebi mi yoksa akut uterin dekompresyonun sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir (14).

Amniyosentez, koryon villus biyopsisi, fetoskopi ve servikal serklaj gibi invaziv uterin prosedürler membran hasarına yol açarak, nadiren de olsa PPROM nedeni olabilirler (14, 15).

Önceki gebeliklerinde PPROM öyküsü olan gebelerde, PPROM'un tekrarlama riski %16-32'dir. Komplike olmamış term doğum öyküsü olan gebelerde bu oran %4'tür (10). İkinci trimesterde uterin kontraksiyonların olması veya servikal kısalma söz konusu olduğunda bu oran artabilir. Ancak PPROM olgularının birçoğunda bu risk faktörlerinin hiçbiri bulunmaz (15).

Membranların zayıflaması, lokal matriks metalloproteinazlara maruz kalma (örn., MMP 1, MMP-2, MMP-9), doku matriks metalloproteinaz inhibitörlerinin azalmış seviyeleri (örn., TIMP-1, TIMP-3) ve artmış polimeraz aktivitesine bağlı gelişebilir (16).

Matür çapraz bağlantılı kollajenin senteziyle ilişkili proteinlerin veya kollajene bağlanan ve gerilim gücünü oluşturan matriks proteinlerinin PPROM' da değiştiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Afriko-Amerikanlarda ısı şok proteini 47 geninin kodlandığı SERPINH1 geninin promoter bölgesindeki fonksiyonel tek nükleotid polimorfizminin PPROM riskini arttırdığı bulunmuştur (17).

Relaksin hormonu östrojen ve progesteronun eylemi baskılayıcı etkisini antagonize ederek MMP-9 ve MMP-3 aktivitesini indükleyebilir. Nöroplasental hormonlardan CRH (Corticotropin Releasing Hormone) fetal membranlarda MMP-9 salgılanmasını indükleyebilir (18).

Membranların rüptürünün çok çeşitli sebepleri vardır. Term gebelerde membran rüptürü uterus kontraksiyonları sonucunda fetal membranların zayıflaması nedeniyle oluşan normal fizyolojik bir durumdur. PPROM'da ise çok çeşitli patolojik sebepler vardır. Özellikle erken gebelik haftalarında intraamniyotik enfeksiyonun PPROM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Koryodesidual enfeksiyon veya inflamasyon PPROM'a sebep olabilir. Daha önceki gebelikte PPROM öyküsü, sonraki gebeliklerde de PPROM veya erken doğum eylemi için önemli bir risk faktörüdür. Siyah ırkta beyaz popülasyon ile kıyaslandığında daha fazla PPROM riski vardır. İkinci ve üçüncü trimester kanaması, gebelik öncesi düşük beden kitle indeksi (<18.5 kg/m^2), endometriozis öyküsü, preterm doğum öyküsü, nulliparite, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi, gestasyonel diyabet, antidepresan veya anksiyolitik kullanımı, çoğul gebelik, düşük sosyoekonomik düzey, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, sigara ve uyuşturucu madde kullanımı diğer risk faktörleridir (19).

Önceki gebeliklerinde özellikle PPROM nedeniyle preterm doğum yapmış olan kadınlar, daha sonraki gebeliklerinde PPROM nedeniyle preterm doğum riski taşırlar. Kısa servikal uzunluğa (<25 mm) sahip olan kadınlarda da ayrıca preterm doğum ve PPROM riski artar (20).

Maternal kilo, travma veya mekonyum ile EMR arasında ilişki bulunmamıştır. Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR' nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir. Polihidramnios da zarları aşırı gerip zayıflatabilir ve bu EMR' ye neden olabilir. Serklaj ve amniosentez gibi girişimler sonrası EMR görülebilir. İkiz gebeliklerde ve daha önce EMR öyküsü olanlarda EMR sık görülmektedir. Servikal yetersizlik olgularında zarlar bir süre vajen içine kabardıktan sonra sıklıkla yırtılır (21).

EMR ile ilgili görülen Neisseria gonorrhea, B grubu streptokoklar ve anaerob bakteriler vajen pH' ını yükseltirler. Yapılan çalışmalarda vajinal pH' ın 4,5' den

yüksek olan olgularda PPROM riskinin; vajinal pH' ın 4,5 veya altında olan olgulara göre arttığı bildirilmiştir (22,23).

Kötü beslenmede de membran defektleri görülebilir. Özellikle kollajen formasyonunun esası olan vitamin C yetersizliğinde EMR sıklığı artar. Amniyotik sıvıda antimikrobial ve antiviral rolü olduğu düşünülen çinko eksikliğinde, EMR riskinde artış olduğu ileri sürülmektedir. Bunun esansiyel proteinlerin yapımında bozukluklar, hücre ölümü indüksiyonu, anormal kontraksiyon paternleri, zarar görmüş prostoglandin üretimi ve vajinal enfeksiyonlara artmış eğilimden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra pek çok enzim sisteminde önemli rol oynayan bakırın eksikliğinde kollajen maturasyonu engellenebilir ve elastin üretimi azalarak EMR'ye neden olabilir (24).

Sigara içen kadınlarda EMR ve PPROM daha sık görülmektedir. Bu doza bağımlı olup günde 10 sigaradan fazla içenlerde risk artmaktadır. Sigara gebenin beslenmesini olumsuz etkiler, özellikle askorbik asid düzeyini azaltır. Ayrıca sigara, immuniteyi bozar ve enfeksiyonlara yanıtı azaltır. Nikotin vazokonstrüksiyon neden olarak desidual iskemi oluşturur. 34. gebelik haftasından önce PPROM, sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat fazladır. Bu risk, terme kadar devam eder. Gebeliğinin herhangi bir döneminde vajinal kanama geçiren gebelerde sigara içme öyküsü de varsa PPROM riski artmaktadır (25)

Prolaktin EMR' li gebelerin koryonik membranlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Amniyon sıvısındaki yüksek prolaktin düzeyi, membranların su ve elektrolit miktarlarında yaptığı değişiklikler ile membranın elastik kısmını bozmaktadır (26,27).

2.1.5. PPROM Tanısı

PPROM tanısını koymak detaylı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri gerektirir. Hastalar sıklıkla sürekli bir sızıntı olduğunu, bazen de ani bir sıvı boşalması olduğunu ifade ederler. Anamnez sırasında hastaya mutlaka sancı hissedip hissetmediği, kanama varlığı, varsa önceki gebelik öyküsü, yakın zamanda cinsel ilişki yaşayıp yaşamadığı ve hastanın ateşi olup olmadığı sorulmalıdır. Yönetim açısından mutlak önem taşıyan bir başka konu ise hastanın son adet tarihinin doğrulanmasıdır. Mümkünse gebeliğin erken döneminde yapılmış ultrasonografi (USG) ölçümü ile gebelik haftası doğru bir şekilde hesaplanmalıdır (28).

Servikal dilatasyon ve silinmenin değerlendirilmesi için steril spekulum muayenesi yapılmalıdır. PPROM'dan şüphenildiğinde dijital servikal muayene yapmaktan kaçınılmalıdır. PPROM varlığında dijital servikal muayenenin latent dönemde kısalmaya neden olarak ve enfeksiyon riskini arttırarak enfeksiyöz morbiditeyi ve preterm doğuma bağlı sekelleri artırdığı gösterilmiştir. Steril spekulum muayenesi ile dikkatli inceleme yapılması PPROM tanısında en güvenilir fizik muayene yöntemidir (28).

Hasta öksürdüğünde veya fundal basınç uygulandığında vajende sıvı birikmesi veya servikal ostan sıvı sızıntısının görülmesi membran rüptürünün kanıtıdır. PPROM tanısında sadece fizik muayenenin kullanılması yaklaşık %12'lik yanlış negatif orana neden olur (27).

Normal vajinal pH 4.5 ile 6.0 arasında iken amniyotik sıvı pH'ı 7.1 ile 7.3 arasında olup daha alkalidir. pH 6.0'nın üzerinde olduğunda nitrazin kağıdı maviye döner. Bununla birlikte kan, meni, alkali antiseptikler gibi maddelerin kontaminasyonu ve bakteriyel vaginozis gibi enfeksiyonların varlığı da nitrazin kağıdının maviye dönmesine sebep olarak yanlış pozitif sonuç verebilirler (27).

Posterior forniks veya vajen yan duvarından sıvı almak için ayrı bir sürüntü kullanılmalıdır. Sıvı lam üzerinde kurutulduktan sonra mikroskop ile bakıldığında eğrelti (arborizasyon) varlığına bakılabilir ve bu test Fern ing testi olarak tanımlanır. Eğrelti varlığı membran rüptürünü gösterir. Vajinal kan ve servikal mukus yanlış

pozitif eğrelti otu görünümüne sebep olabilir. Nitrazin ve Fering testinin sensitivitesi yaklaşık %90'dır (29).

Spekulum muayenesi sırasında klamidya ve gonore araştırılması için servikal kültür alınması önerilir. Çünkü bu enfeksiyöz ajanlar varlığında EMR riski yaklaşık 7 kat artmaktadır. Spekulum çıkarıldıktan sonra B grubu streptokok kültürü için vajinal ve perianal sürüntü örneği alınmalıdır (29).

Daha yakın zamanlarda, amniyotik sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunan ancak vajinal sıvıda bulunmayan analitlerin saptanmasına dayanan iki ticari test geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Amniosure; plasental alfa makroglobulin-1'i (PAMG-1) ölçen immünokromatografik bir testtir. ActimPROM ise insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'i (IGFBP-1) tespit eder. Bu iki testin her ikisi için de membran rüptürü teşhisi için yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip oldukları ve fizik muayene ve nitrazin testinden daha doğru sonuç verdikleri gösterilmiştir (30).

Hastanın öyküsünün PPROM düşündürdüğü ancak fizik muayene bulgularının tanıyı doğrulamadığı durumlarda USG tanıya yardımcı olmaktadır. Ayrıca USG fetüsün duruşunu, plasentanın durumunu, tahmini fetal ağırlığı ve herhangi bir anomali varlığını değerlendirmek için de yapılmalıdır. PPROM'lu hastaların %50-70'inde amniyotik sıvı miktarı azalmaktadır (20).

USG sonuçsuz kaldığında veya klinik durum kesin bir tanıya bağlı olduğunda amniyosentez kesin tanıya yardımcı olmaktadır. Bu işlem için öncelikle 9 mL steril salin içine 1 mL indigo karmin boya karıştırılır. Amniyosentez ile bu hazırlanan renkli karışım amniyon sıvısına enjekte edilir. Hastaya vajinal tampon yerleştirilir. Membranlar rüptüre ise yaklaşık 30 dakika içerisinde vajinal tampona mavi boya geçecektir. Bu işlem için; bebeklerde hiperbilirubinemi ve hemolitik anemi ile ilişkilendirildiği için metilen mavisi kullanılmamalıdır (31).

2.1.6. PPROM Tedavisi

2.1.6.1. Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal kortikosteroid kullanımı ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 1972 yılında Liggins ve Howie tarafından yapılmış olup 1995 yılında, "National Institutes of Health Consensus Development Conference" toplantısında, preterm doğum riski olan gebelere fetal akciğer gelişimini hızlandırmak için kortikosteroid uygulanmasını önermiştir (32).

Kortikosteroidler akciğerde yapısal ve biyokimyasal değişikler ile tip 1 ve tip 2 pnömositlerde morfolojik gelişimi hızlandırır. Kortikosteroidler; Tip 1 pnömositler üzerinden gaz alışverişini arttırır, Tip 2 pnömositlerde ise sürfaktan yapım ve sekresyonunu artırır. Aynı zamanda akciğerdeki antioksidan enzimleri artırır. Ancak bu etkilerin olması için fetal akciğerlerin kortikosteroidlere cevap verecek gelişim aşamasına gelmiş olması gerekmektedir (33).

Kortikosteroidler PPROM sonrası perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltır. PPROM sonrası kortikosteroid tedavisinin yapıldığı ve yapılmadığı gruplar arasında yapılan bir meta analizde; yenidoğan solunum sıkıntısı, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit riskini azalttığı tespit edilmiştir. En yaygın kullanılan ve önerilen rejimler, iki gün boyunca 24 saat ara ile 12 mg intramüsküler betametazon (Celestone) veya iki gün boyunca 12 saatte bir 6 mg intramüsküler deksametazon (Dekadron) içerir. Doğum kortikosteroid tamamlanmasından 24 saat sonra ve 7 gün içinde olursa maksimum etki elde edilir (33,34). İlk dozun üzerinden 24 saat geçmeden doğum gerçekleşse bile neonatal morbidite ve mortalite oranlarının azalmasını sağladığı için, ikinci dozun yapılmasına fırsat kalmama olasılığında dahi, ilk dozun uygulanması önerilmektedir. Güncel veriler antenatal kortikosteroid kullanımının maternal ya da neonatal enfeksiyon riskini artırmadığını göstermektedir. 24 0/7 hafta ile 33 6/7 haftalar arasındaki PPROM'da tek kurs kortikosterid yapılması önerilmektedir. Membran rüptürü durumundan bağımsız olarak, 23 0/7 haftadan itibaren 7 gün içerisinde erken doğum riski taşıyan gebelere kortikosteroid tedavisi önerilebilir. İlk uygulamanın üzerinden 7 günden fazla zaman geçmişse ve doğum önlenemez duruma gelmişse ikinci kez kortikosteroid verilmesine kurtarma tedavisi

denir. 34 hafta altında, ilk dozu en az 7 gün önce yapılmış olan gebelerde tek doz kortikosteroid kurtarma tedavisi düşünülebilir (33,35).

2.1.6.2. Antibiyotikler

PPROM hastalarına antibiyotik verilmesi yenidoğan enfeksiyonlarını azaltabilir ve latent periodu uzatabilir. PPROM hastalarında antibiyotik alan ve almayanların karşılaştırıldığı bir meta analizde; antibiyotik alan grupta, doğum sonrası endometrit, koryoamniyonit, neonatal sepsis, neonatal pnömoni ve intraventriküler kanamanın daha az olduğu gösterilmiştir (36,37).

PPROM'da bir dizi antibiyotik rejimi savunulmaktadır. En yaygın kullanılan rejim 48 saat boyunca her 6 saatte bir 2 gr ampisilin ve 250 mg eritromisin 6 saatte bir intravenöz (iv) kombinasyonu ardından 5 gün boyunca 8 saatte bir 250 mg amoksisilin ve 333 mg eritromisin kullanımıdır. Penisilin allerjisi varlığında 48 saat boyunca klindamisin 900 mg iv her 8 saatte bir, gentamisin 5 mg/kg ve eritromisin 250 mg her 6 saatte bir kombinasyonu sonrası 5 gün boyunca klindamisin 300 mg 8 saatte bir ve eritromisin 333 mg 8 saatte bir kullanılmaktadır (36).

İntrapartum grup B streptokok (GBS) taşıyıcısı olan hastalara, daha önce PPROM nedeniyle antibiyotik tedavisi almış olsalar bile profilaksi için uygun antibiyotiklerin verilmesi önerilmektedir (37).

Tablo1: GBS Proflaksisi

Penisilin Alerjisi Yoksa	Penisilin Alerjisi Varsa
• Penisilin G: 5 milyon ünite iv yükleme sonrası doğuma kadar 4 saatte bir iv 2.5-3 milyon ünite • Ampisilin: 2 gr iv yükleme sonrası doğuma kadar 4 saatte bir 1 gr iv	• Klindamisin: Doğuma kadar 8 saatte bir 900 mg iv • Vankomisin: 12 saatte bir 1 gr iv

2.1.6.3. Tokolitik Tedavi

PPROM'da tokolitik tedavi tartışmalıdır. Tokolitik tedavi, latent periyodu kısa bir süre için uzatabilir ancak bu tedavinin yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmemiştir. PPROM'da antibiyotiklerin başlatılması, kortikosteroid tedavisi ve gerekli ise maternal transportu sağlamak için zaman kazandırılması amacı ile kısa süreli tokoliz uygulanabilir ancak uzun süreli tokoliz önerilmemektedir (28). Tokoliz amaçlı kullanılabilen ajanlar Tablo2'de gösterilmektedir.

Tablo2: Yaygın Kullanılan Tokolitikler

İlaç Grubu	Maternal Yan Etkiler	Fetal/Yenidoğan Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar
Kalsiyum Kanal Blokerleri	Baş dönmesi, hipotansiyon, hepatik transaminazlarda yükselme, magnezyum sülfat ile birlikte kullanımında kardiyak yan etkiler	Bilinen yan etki yok	Hipotansiyon, aort yetmezliği gibi preload bağımlı kardiyak hastalıklar
Nonsteroid Antiinflamatuar Ajanlar	Bulantı, kusma, gastroözofageal reflü, trombosit disfonksiyonu	Duktus arteriozusta kapanma, oligohidramnios, yenidoğanda nekrotizan enterokolit ve patent duktus arteriozus	Platelet disfonksiyonu ya da kanama bozukluğu, hepatik disfonksiyon, gastrointestinal ülseratif hastalıklar, renal disfonksiyon, astım
Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri	Taşikardi, hipotansiyon, tremor, çarpıntı, nefes darlığı, pulmoner ödem, hipokalemi, hiperglisemi	Fetal taşikardi	Kardiyak hastalık, kontrolsüz diyabetes mellitus
Magnezyum Sülfat	Terleme, bulantı, derin tendon reflekslerinde azalma, kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanımda ventriküler disfonksiyon ve kardiyak arrest gibi kardiyak etkiler	Yenidoğan depresyon	Miyastenia Gravis

2.1.6.4. Magnezyum Sülfat Tedavisi

Magnezyum Sülfat obstetri pratiğinde en sık reçete edilen intravenöz ilaçlardan biridir. Magnezyum, preeklampside maternal morbidite ve mortaliteyi en çok etkileyen konvulsiyonları önlemede uzun süredir tercih edilen ilaçtır (38).

Preeklamptik kadınlarda ve erken doğum eyleminde olan hastalarda magnezyum kullanımına ilişkin yapılan çalışmalar, erken doğumun öngörüldüğü hastalarda fetal nöroproteksiyon açısından magnezyum kullanımının yararlı olduğu gösterilmiştir (39).

Nelson ve Grether tarafından düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerde fetal nöroproteksiyon için magnezyum sülfat tedavisi araştırılmış. Magnezyum sülfat tedavisi alan grupta almayanlara göre serebral palsi riskinde %86'lık bir azalma tespit edilmiş (39).

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamasa da magnezyumun potansiyel olarak apopitozis aktivasyonu yaptığı, proinflamatuar sitokinlerin ve oksidatif stres radikallerinin üretimini azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda vazodilatör etkisi de vardır. Hipoksik iskemik ensefalopati ile doğan bebeklerde magnezyum seviyesinin düşük olduğu tespit edilmiştir (40).

Yakın tarihli bir cochrane çalışmasında plasebo ile kıyaslandığında fetal nöroproteksiyon için magnezyum sülfat tedavisinin etkinliği kanıtlanmıştır. ACOG doğumun 32. gebelik haftasından önce beklenildiği durumlarda magnezyum sülfat tedavisini önermektedir.

Magnezyum Sülfat'ın fetal nöroproteksiyon açısından yararları bilinmesine rağmen optimal doz ve kullanım süresi bilinmemektedir. Fetal nöroproteksiyon için maternal serum magnezyumunun terapötik seviyesi 4-8 mg/dl olarak kabul edilmektedir. İntravenöz magnezyum sülfat tedavisi 4-6 gr yükleme dozu sonrası 1-2 g/saat infüzyon şeklinde yapılmaktadır (40).

Yan etki olarak maternal sıcak basması, uyku hali, derin tendon reflekslerinde azalma, çift görme, bulantı, terleme, solunum depresyonu ve kardiyak arrest

gelişebilir. Bu tedavi sırasında mutlaka antidot olarak kalsiyum glukonat hasta başında bulunmalıdır. Hastanın solunum sayısı, derin tendon refleksleri ve saatlik idrar çıkışı mutlaka takip edilmelidir (40).

2.1.7. Yönetim

2.1.7.1. 24 Hafta Öncesinde PPROM

PPROM 24. gebelik haftasından önce oluştuğunda hastaların çoğunda 1 hafta içerisinde doğum gerçekleşecektir. Periviable dönemde doğan bebeklerin çoğunda kronik akciğer hastalığı, gelişimsel ve nörolojik anormallikler, hidrosefali ve serebral palsi gibi uzun dönem komplikasyonlar yaygın olarak görülmektedir. Ayrıca uzuvlarda ve yüzde basınç deformiteleri ve pulmoner hipoplazi ile karakterize Potter Sendromu da görülmektedir. Potter Sendromu riski oligohidramnios ve gebelik yaşı ile ilişkili olup; 19 hafta ve öncesinde %50, 22. haftada %25, 26. haftadan sonra olan doğumlarda %10'dur (41).

Hastalara olası riskler detaylı bir şekilde anlatılmalı ve bu haftalar arasındaki PPROM'larda yönetim aile ile tartışılmalı ve birlikte karar verilmelidir. Hastalar stabil ise ve mümkünse 3. basamak bir hastanede, perinatolog gözetiminde takip edilmelidir. Hasta enfeksiyon riski bakımından yakın takip edilmeli ve aktif enfeksiyon varlığında doğum indüksiyonu düşünülmelidir. Sağ kalım şansını değerlendirmek için gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve cinsiyet parametreleri birlikte kullanılmalı ve bireysel karar verilmelidir. Kortikosteroid tedavisi ve Grup B hemolitik streptokok profilaksisi önerilmez (41,42).

Konservatif tedavi riski potansiyel avantajları aştığında, doğum genellikle vajinal prostaglandin E2, oral veya vajinal prostaglandin E1 (misoprostol), yüksek dozda oksitosin infüzyonu veya dilatasyon ile tahliye yoluyla gerçekleştirilir. Optimal yaklaşım, hastanın özelliklerine (örn., gestasyonel yaş, belirgin koryoamniyonit) ve tercihine, mevcut olanaklara ve doktorun bu tekniklerle olan tecrübesine bağlıdır (41).

Viabilite eşiğinde sezaryen tartışmalıdır. Çok küçük bebeklerde (500gr-700gr arasında) neonatal mortalite oranları sezaryen ile doğan bebeklerde vajinal doğumun yaklaşık yarısıdır (42).

2.1.7.2. 24 – 32 Haftalar Arası PPROM

32. gebelik haftasından önce doğum ciddi neonatal mortaliteye ve morbiditeye neden olabilir. İntraamniyotik enfeksiyon yokluğunda gebelik 34 haftaya kadar uzatılmaya çalışılmalıdır. Hasta ve hasta yakınlarına durum detaylı bir şekilde anlatılmalı, tüm çabalara rağmen doğumun erken gerçekleşebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Koryoamniyonit, ablasyo plasenta, güven vermeyen fetal durum gibi kontrendikasyonlar olmadığında konservatif tedavi yapılabilir. Kortikosteroid tedavisi ve antibiyotik profilaksisi yapılmalı, günlük fetal iyilik hali değerlendirilmelidir (43). Amniyonitin değerlendirilmesi açısından ateş, maternal ve fetal taşikardi, uterin hassasiyet varlığı ve lökositoz varlığı yakın takip edilmelidir. Kanıtlar, uzun süreli gecikmenin intraamniyotik enfeksiyon riskini artırabileceğini düşündürmektedir. 24-32 haftalar arasında PPROM nedeniyle kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada bir haftadan uzun latent süresi olan hastalarda intrauterin inflamasyona yönelik anlamlı olmayan bir artış bulmuşlardır. Eğer amniyonitin kanıtı varsa doğum kararı verilmelidir. İntrauterin enfeksiyon şüphesi varlığında kesin tanı için amniyosentez düşünülebilir. 32-33. gebelik haftalarına ulaşan hastalara fetal akciğer gelişimini değerlendirmek için amniyosentez yapılabilir, 34 haftaya ulaşıldığında doğum düşünülmelidir (44).

2.1.7.3. 32 – 34 Haftalar Arası PPROM

32-33 haftalar arasındaki PPROM'u olan fetal akciğer matüritesinin sağlandığı belgelenen hastalara, yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde doğum indüksiyonu başlanmalıdır. Pulmoner olgunluk belgelendikten sonra gebeliğin uzatılması; maternal amniyonit, umblikal kord sıkışması, uzun süreli hastanede yatış ve yenidoğan enfeksiyonları açısından risk oluşturur (45).

Fetal akciğer matüritesinden emin olunmayan hastaların bakımı konusunda yeterli veri yoktur. Hastalar kortikosteroid ve antibiyotik gibi etkinliği kanıtlanmış

tedavileri aldıktan sonra konservatif tedavi ile doğum sonuçlarını kıyaslayan yeterli çalışma yoktur. Respiratuvar distres sendromu gibi erken doğum sekelleri riski ile yenidoğan sepsisi, kordon kazaları gibi gebeliğin uzadığı durumlarda yaşanabilecek riskler dikkate alınarak karar verilmelidir. Fetal akciğer matüritesinden emin olunmayan hastalar için kortikosteroid ve antibiyotik kürü uygulanmalıdır. 48 saat sonrası için doğum planlanabilir ya da fetal iyilik hali ve intraamniyotik enfeksiyon açısından yakın takip edilerek 34. haftaya kadar takip edilebilir. Endikasyon varlığında grup B hemolitik streptokok profilaksisi uygulanabilir (5).

2.1.7.4. 34 – 36 Haftalar Arası PPROM

PPROM 34-36 haftalar arasında geliştiğinde gebeliğin uzatılmasından kaçınılmalıdır. 34-36 haftalık PPROM'lu gebelerde yapılan bir çalışmada konservatif tedavinin, koryoamniyonit riskinde artış ve daha düşük ortalama umblikal kord pH'ı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 34. gebelik haftasından sonra kortikosteroidler endike değildir. B grubu streptokok profilaksisi önerilir. Mümkünse annenin prematüre yenidoğan bakımı yapılabilen bir merkezde doğum yapması önerilir. PPROM vajinal doğum için bir kontrendikasyon değildir (46).

2.1.8. Komplikasyonlar

Fetal membranlar assendan enfeksiyona karşı bir bariyer görevi görürler. Fetal membranlar hasarlandığında hem anne hem de fetüs enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar açısından risk altındadır.

2.1.8.1. Maternal Komplikasyonlar

Maternal komplikasyonların başında enfeksiyon gelmektedir. PPROM'da %13-60 oranında intraamniyotik enfeksiyon, %2-13 oranında postpartum endometrit gelişmektedir. Koryoamniyonit; uzamış PPROM, oligohidramnios, çoklu vajinal muayene ve gebeliğin erken döneminde PPROM gelişen hastalarda daha sık gözlenmektedir. PPROM'u olan hastalar term dönemdeki hastalara göre daha fazla malprezentasyonda görülmektedir. Bu nedenle bu hastalarda sezaryen oranı da daha fazladır.

Başlıca maternal komplikasyonlar arasında koryoamniyonit, ablasyo plasenta ve kordon sarkması yer alır.

2.1.8.1.1. Koryoamniyonit

Klinik koryoamniyonit tüm dünyada doğum ünitelerinde karşılaşılan enfeksiyon ile ilgili en yaygın komplikasyondur. ABD'de gebeliklerin %1-4'ünü etkilemektedir (47). Bu enfektif durum uterin atoni, uterin rüptür, postpartum histerektomi, postoperatif yara yeri enfeksiyonu, endometrit, septik pelvik tromboflebit, pelvik abse, sepsis, kan transfüzyonu ve yoğun bakım ünitesi gerekliliği gibi olumsuz maternal sonuçlar için iyi bilinen bir risk faktörüdür (48,49).

Koryoamniyonit tanısı alan annelerden doğan yenidoğanlar düşük Apgar skoru, yenidoğan konvülsiyonları, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, mekanik ventilasyon kullanımı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul gibi ciddi morbiditeler açısından risk altındadırlar. Koryoamniyonit ile serebral palsi ve uzun vadeli olumsuz nörogelişimsel sonuçlar arasında ilişki araştırılmıştır. Bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklerken diğer çalışmalarda ilişki gösterilememiştir (50-53).

Tablo 3: Koryoamniyonit Tanı Kriterleri

Belirti ve Bulgular	• Ateş (37.8 ^{0} ve üstü) • Maternal taşikardi (kalp hızı 100 atım/dk üstü) • Fetal taşikardi (kalp hızı 160 atım/dk) • Uterin hassasiyet • Pürülan ya da kötü kokulu amniyotik sıvı • Vajinal akıntı • Lökositoz (15000/mm ^{3} üstü)

Koryoamniyonit tanısı için 37.8^{o} ve üstü ateş ile birlikte tablo 3'te gösterilen belirtilerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir (53,54). Bu kriterlerin tanısal doğruluğu yaklaşık %50'dir (55).

Koryoamniyonit vakalarının %15'i antepartum dönemde, %85'i intrapartum dönemde teşhis edilir. En sık saptanan mikroorganizmalar arasında Ureaplasma urealyticum, Mikoplazma hominis, Streptokokus agalictae, Laktobasillus türleri ve Bakteroides türleri bulunur (56,57). Yaklaşık %50'sinde polimikrobiyal invazyon mevcuttur. İntraamniyotik enfeksiyon en sık alt genital sistemden assendan yol ile olmaktadır. Bunun dışında ağız boşluğu veya bağırsaktan hematojen yayılım, fallop tüpleri ile periton boşluğundan geriye akım ve invaziv bir tıbbi prosedür esnasında yanlışlıkla giriş de enfeksiyon kaynağı olabilmektedir (58).

Koryoamniyonit için standart tedavi; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve antipiretik ilaçlarla birlikte en kısa sürede doğumdur (57).

24 hafta altında ve 34 hafta üstünde gelişen koryoamniyonitte hastaya hemen uygun geniş spektrumlu antibiyotik ve antipretik ilaçlar verilmeli ve doğum gerçekleştirilmelidir (59).

24-34 hafta arasında gelişen koryoamniyonitte ise uygun geniş spektrumlu antibiyotikler ve antipretik ilaçlarla birlikte kortikosteroid tedavisi ve magnezyum sülfat tedavisi verilmelidir. Bu esnada hastanın genel durumu ve vital bulguları yakından takip edilmeli ve en kısa zamanda da doğum gerçekleştirilmelidir (59).

Koryoamniyonitte doğum şekli sezaryen olmak zorunda değildir. Uygun antibiyoterapi altında normal vajinal doğum da olabilmektedir (60). Ancak koryoamniyonitte doğum eylemi sırasında maternal ya da fetal sorunlar sık görüldüğü için sezaryen sıklığı artmıştır (61,62).

2.1.8.1.2. Ablasyo Plasenta

Plasentanın implantasyon yerinden parsiyel ya da total olarak doğumdan önce ayrılması ablasyo plasenta olarak tanımlanır (63). Plasenta ablasyo muhtemel bir desidual spiral arterin rüptürü sonucu desidua basalise kanama ile başlar. Ardından desidua, miyometriuma yapışmış ince bir tabaka bırakarak ayrılır. Sonuç olarak süreç, bir desidual hematom ile başlar ve bitişiğindeki plasentanın kompresyonuna ve ayrılmasına neden olarak genişler. Erken evrelerinde klinik semptomlar olmayabilir.

Kanama tipik olarak membranlar arasında yavaş yavaş başlar ve en sonunda serviksten dışarı kaçarak eksternal kanamaya sebep olur. Daha az sıklıkla kan, ayrılmış plasenta ile uterus arasında birikerek gizli kanamaya ve tanıda gecikmeye neden olur. Gecikme daha ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olur. Özellikle tüketim koagülopatisi ihtimali artar (64).

Klinik olarak şüphelenildiğinde yeni doğmuş bir plasentanın maternal yüzeyinde yuvarlak bir çöküntü olarak görülür. Bunlar genel olarak birkaç santimetre çapındadır ve pıhtılaşmış koyu kan ile kaplıdır. Çok yeni ayrılmış bir plasenta doğumda tamamen normal olarak görülebilir çünkü bu değişikliklerin gelişmesi için birkaç dakikaya ihtiyaç vardır (65).

Ablasyo plasentanın şiddetini tanımlamak güçtür. 2016 yılında Ananth ve arkadaşları tarafından yaygın damar içi pıhtılaşma, hipovolemik şok, kan transfüzyonu ihtiyacı, histerektomi gerekliliği, böbrek yetmezliği ya da ölümü içeren maternal sekel olması; güven vermeyen fetal durum, gelişme geriliği ya da ölüm gibi fetal komplikasyonlar olması; ölüm, erken doğum ya da gelişme geriliğini içeren yenidoğan sonucu olmasını şiddetli ablasyo plasenta olarak tanımlanmaktadır (65).

Ablasyon plasenta için risk faktörleri arasında geçirilmiş ablasyo plasenta öyküsü, ileri yaş, parite sayısının fazla olması, preeklampsi, kronik hipertansiyon, koryoamniyonit, PPROM, çoğul gebelik, hidroamniyos, sigara ve kokain kullanımı, tek umblikal arter ve uterin leiomyom varlığı yer almaktadır (66).

Plasental membranlar termden önce rüptüre olduğunda ablasyo riski artar. Major ve arkadaşları gestasyonun 20. ve 36. haftaları arasında membran rüptürü olan kadınların %5'inde ablasyo plasenta geliştiği sonucuna varmışlardır. PPROM'a enfeksiyon da eşlik ediyorsa ablasyo plasenta riski daha da artmaktadır. Membran rüptürü sırasındaki ani uterin dekompresyonun tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir (66).

Ablasyo plasentalı hastaların çoğunda ani başlayan karın ağrısı, vajinal kanama ve uterin hassasiyet vardır. %60 oranında güven vermeyen fetal durum saptanmaktadır (64).

Plasenta ablasyonu, masif ve bazen şiddetli kanamayla komplike olabilen dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Maternal kan kaybı nedeniyle hipovolemik şok gelişebilmektedir (65).

Ablasyo plasentada pıhtılaşmanın intravasküler aktivasyonu sonucu prokoagülan tüketimi olmaktadır. Obstetride klinik olarak şiddetli tüketim koagülopatisinin en sık nedeni ablasyo plasentadır. Fetüsün ölümüne neden olacak şiddetteki ablasyo plasenta ile birlikte maternal kanda her zaman patolojik seviyede fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer bulunur. Fetüs ölümü gerçekleşen ablasyo plasenta olan hastaların üçte birinde fibrinojen 150 mg/dL'nin altındadır. Klinik olarak düşük fibrinojen seviyesi cerrahi sırasında sıkıntılı kanamalara yol açabilmektedir (65).

Ablasyo plasentanın yönetimi klinik durum, gestasyonel yaş ve ilişkili kanama miktarına göre değişmektedir. Eğer vajinal doğum yakın değilse canlı ve yaşayabilir fetüs varlığında çoğu obstetrisyen tarafından sezaryen doğum tercih edilir. Fetüs ölmüşse ya da uterus dışında yaşamak için yeteri kadar matür değilse vajinal doğum tercih edilir. Her iki durumda da kaybedilen kan hacminin yerinin oldurulması için kan ürünleri ve kristaloid ile hızlı ve yoğun resüstasyona başlanır (65).

2.1.8.1.3. Kord Prolapsusu

Umblikal kord prolapsusu, umblikal kordonun fetal prezentasyondan önce servikal ostan çıkmasıdır. Kordun sıkışması vazokonstriksiyona ve hızlı bir şekilde teşhis edilip yönetilmezse gelişen fetal hipoksi nedeniyle ciddi morbidite ve mortaliye sebep olan obstetrik acil bir durumdur (67).

Risk faktörleri arasında PPROM, fetal malprezentasyon, çoğul gebelik, hidramnios, fetal büyüme kısıtlılığı, prematür doğum ve kord anomalileri yer alır. Kord prolapsusu vakalarının yaklaşık yarısından iyatrojenik nedenler sorumlu olmaktadır. Bunlar arasında erken amniyotomi, amniyoinfüzyon, fetal kafa derisi elektrodu veya intrauterin basınç kateteri yerleştirilmesi ve memranlar rüptüre iken eksternal sefalik versiyon denenmesi yer alır (67,68).

İnsidansı 1000'de 1,4 ile 6,2 arasında değişmektedir. Çoğu vaka tekil gebeliklerde görülmektedir, çoğul gebeliklerde ise ikinci ikizde görülme sıklığı artar. Yapılan bir çalışmaya göre kord prolapsusu vakalarının %57'sinin membranların rüptüründen sonraki 5 dakika içerisinde gelişmektedir (68).

Kord prolapsusu klinik bir tanıdır ve özellikle membran rüptüründen hemen sonra meydana gelen fetal bradikardi ve tekrarlayan variable deselerasyonlar durumunda düşünülmelidir. Tanı, vajinal muayene sırasında pulsatil bir kitlenin palpasyonu ile doğrulanır (69).

Kord prolapsusunun tedavisi doğumdur ve bu genellikle sezaryen ile olmaktadır. Nadir durumlarda, vajinal doğum ya da operatif vajinal doğum daha hızlı olabilmektedir ancak bu deneyimli operatörler rehberliğinde yapılmalıdır (67).

2.1.8.2. Neonatal Komplikasyonlar

Yenidoğan komplikasyonlarında en önemli faktör gebelik yaşı ile ilgilidir. PPROM, neonatal mortalitede 4 kat artış ve neonatal morbiditede 3 kat artış ile ilişkilidir. PPROM'lu hastalarda %15-30 oranında görülen polimikrobiyal intraamniyotik enfeksiyon %3-20 neonatal ölüm ve intraventriküler hemoraji ile ilişkili bulunmuştur. Diğer neonatal komplikasyonlar arasında özellikle 22 haftadan önce olan PPROM'ların %26'sında gelişen fetal pulmoner hipoplazi yer alır. PPROM'un şidddeti ve süresi ile ilişkili olarak %12 oranında iskelet deformiteleri görülebilmektedir. Özellikle verteks olmayan prezentasyonlarda meydana gelen kord prolapsusu ve malprezentasyon nedeniyle artan sezaryen doğum oranları mevcuttur. PPROM'da gelişen şiddetli oligohidramnios, doğumda kord kompresyonu ve güven vermeyen fetal testlerin insidansında artışa neden olarak sezaryen ile doğum riskinde daha fazla artışa yol açmaktadır. Bu durumda salin ile amniyoinfüzyon sezaryen ile doğum oranını azaltabilir, ancak böyle bir yaklaşımın perinatal sonuçlar üzerine etkisi açık değildir. PPROM ve intrauterin inflamasyona maruziyet sonucu nörogelişimsel defektler görülebilmektedir. Enfeksiyon, kordon kazaları gibi faktörler %1-2 intrauterin fetal ölüm riski taşımaktadır (70).

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS) herhangi bir gebelik haftasında PPROM sonrasında en sık görülen komplikasyondur. RDS, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventrikler kanama (IVH) ve sepsis en ciddi akut morbiditelerdir ve erken preterm doğumda sık görülürler. PPROM nedeniyle gelişen erken doğumlarda, diğer sebeplerle meydana gelen erken doğumlara kıyasla neonatal sepsis riski iki kat yüksektir (70). Yenidoğan enfeksiyonları, konjenital pnömoni, sepsis, menenjit ve geç başlangıçlı bakteri veya mantar enfeksiyonu olarak ortaya çıkabilir. Preterm doğum, kronik akciğer hastalığı, görsel ya da işitsel zorluklar, ROP, bronkopulmoner displazi (BPD), mental retardasyon, motor gelişimsel gerilik ve CP dahil olmak üzere uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir (44).

2.2. NÖTROFİL / LENFOSİT VE TROMBOSİT / LENFOSİT ORANLARI

Sepsis gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Son yıllardaki sepsis tedavisindeki gelişmelere rağmen, sepsisli hastalarda özellikle septik şokta olan hastalarda mortalite oranı %30 seviyelerinde seyretmektedir. Birçok klinik biyobelirteç tanımlanmış olmasına rağmen sepsisin karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle klinik uygulamada çok azı kullanılabilmektedir (71).

Nötrofil/ Lenfosit oranı (NLR) ve Trombosit/ Lenfosit oranı (PLR) tam kan sayımı tetkikine dayanan sistemik inflamasyonun birer göstergeleridir (71).

Genel olarak, kan nötrofil sayısı, inflamatuar hastalığın ilerlemesiyle artar; ancak kaşeksi gibi bazı durumlarda, nötrofil sayısı artmaz ve hastalığın ilerlemesi değerlendirilirken yanlış negatif durum oluşturur (72).

Lenfosit sayısı, bir hastanın bağışıklık durumunu yansıtır ve genellikle inflamatuar hastalık ilerledikçe azalır; ancak bu azalma hızlı gerçekleşmez bu nedenle hastalığın ilerlemesini değerlendirmede yetersiz kalır (73).

Son çalışmalar NLR'nin hasta sağ kalımını değerlendirmede tek başına nötrofil veya lenfosit sayısından daha güvenilir olduğunu göstermiştir. NLR, özellikle inflamatuar hastalıkta hastalığın ilerlemesi ile artar. NLR basit, ucuz ve kolay elde edilebilir. Forget ve arkadaşlarının Belçikalı sağlıklı yetişkinlerde yaptığı çalışmada ortalama NLR'yi 1.65 olarak bulmuştur. Benzer şekilde Güney Kore popülasyonunda yapılan çalışmada erkek bireylerde ortalama NLR 1.63, kadın bireylerde ise 1.66 olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, NLR'nin farklı etnik kökenlerde benzer olabileceğini ve sağlıklı bireyler için referans değeri olarak 1.65'lik bir NLR'nin önerilebileceğini göstermektedir (72).

Çok sayıda çalışma, yüksek bir NLR ve PLR'nin malignite, kardiyovasküler hastalık, akut solunum sıkıntısı, diyabetes mellitus, fibrotik karaciğer hastalıkları,

enfeksiyöz durumlar ve romatolojik hastalıklar dahil olmak üzere birçok klinik durumlarda prognozun bağımsız bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (71-73).

3. MATERYAL VE METOD

Hastanemiz etik kurulundan 24.05.2021 tarihli 48670771-514.10 sayılı onay alındı.

Nisan 2017- Nisan 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 24-34 gebelik haftaları arasındaki 196 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 20'sinde kronik hipertansiyon ve preeklampsi, 10'unda diyabetes mellitus ve 3'ünde aktif sistemik enfeksiyon varlığı nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Preterm prematür membran rüptürü tanısı alan 80 kadın çalışma grubunu, preterm prematür membran rüptürü tanısı almayan 24-34 gebelik haftaları arasındaki sağlıklı 83 kadın kontrol grubunu oluşturdu.

Hastalara ait veriler hasta dosyalarının ve hastane elektronik bilgi sisteminin retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Araştırılan nötrofil, lenfosit, trombosit değerlerini etkileyebileceği için diyabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi gibi maternal kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her hasta için yaş, gravida, parite, gebelik haftası, doğum haftası, doğum şekli, incelendi. Perinatal sonuçların değerlendirilmesi için doğum ağırlıkları, cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve yenidoğan ölüm olup olmadığı incelendi. Hastaların tam kan sayımı, beyaz küre değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri, platelet değeri, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/ lenfosit oranı ve c-reaktif protein değeri incelendi. Uygulanan tedavilerin verileri değiştirmemesi amacıyla hastaneye yatış esnasındaki laboratuvar değerleri çalışmaya alındı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. PROM varlığında etkili faktörleri ayırmak için Tek değişkenli ve Çok değişkenli Logistik Regresyon

analizi yapılmıştır. PPROM varlığı sonucunun ayırıcı tanı için ROC eğrisi altında kalan alanlar hesaplanmış, duyarlılık özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve LR (+) değerleri ile değişkenlerin kestirim değeri (Cut off) belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 196 hasta dahil edildi. Bu 196 hastanın 20'sinde kronik hipertansiyon ve preeklampsi, 10'unda diyabetes mellitus ve 3'ünde aktif sistemik enfeksiyon tespit edildiğinden çalışma dışı bırakıldı. 80 PPROM ve 83 kontrol grubunu oluşturan toplam 163 hasta ile çalışma tamamlandı.

PPROM olan grupta ortalama maternal yaş 27,43±6,71(ort±ss), kontrol grubunda ise 27,99±5,79 olarak hesaplandı. İki grup arasında gravida ve parite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Çalışma grubunda ortalama gebelik haftası 30,91±2,5(ort±ss) olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo-4: Çalışma ve kontrol grubu yaş, gravida, parite karşılaştırılması

		PPROM (-)	PPROM (+)	P
Yaş	**Ort±SS**	27,99±5,79	27,43±6,71	0,574*
Gravida	**Ort±SS**	2,32±1,44	2,62±1,66	0,330⁑
	Median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-4)	
Parite	**Ort±SS**	0,98±1,11	1,15±1,34	0,666⁑
	Median (IQR)	1 (0-1)	1 (0-2)	
Gebelik Haftası	**Ort±SS**	30,96±2,43	30,91±2,5	0,899*

Çalışma grubunun ortalama doğum haftası, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,001). PPROM olan grubun sezaryen ile doğum ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,0001) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma ve kontrol grubunun doğum haftası ve doğum şekli açısından karşılaştırılması (NSD:Normal Spontan Doğum, C/S: Sezaryen ile Doğum)

		PPROM (-)		PPROM (+)		P
Doğum Haftası	**Ort±SS**	36,17±2,75		32,07±2,69		**0,0001***
Doğum Şekli	**NSD**	43	53,09%	26	32,10%	**0,007+**
	C/S	38	46,91%	55	67,90%	

PPROM olan gruptaki yenidoğan kilo ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,0001). İki grup arasında yenidoğan cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,875). Çalışma grubundaki yenidoğan 1. ve 5. dakika Apgar skoru ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,0001) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma ve kontrol grubunun yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması

		PPROM (-)		PPROM (+)		p
Kilo	**Ort±SS**	2820,74±629,73		1925,63±593,41		**0,0001***
Cinsiyet	**Erkek**	44	54,32%	43	53,09%	0,875+
	Kız	37	45,68%	38	46,91%	
1.Dakika Apgar	**Ort±SS**	7,36±1		6,38±1,39		**0,0001***
5.Dakika Apgar	**Ort±SS**	8,72±0,76		8,07±1,1		**0,0001***

İki grup arasında hemoglobin, trombosit, lenfosit ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

PPROM olan grupta ortalama lökosit sayısı 11,49±3,04(ort±ss), kontrol grubunda ise 10,34±1,77(ort±ss) bulundu ve yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,004). Çalışma grubunun Nötrofil ortalamaları 8,93±2,87 (ort±ss) iken, kontrol grubunun 7,66±1,79(ort±ss) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma ve kontrol grubunun tam kan sayımı ve CRP sonuçlarının karşılaştırılması

		PPROM (-)	PPROM (+)	p
Hemoglobin	**Ort±SS**	11,18±1,47	11,31±1,3	0,575*
Lökosit	**Ort±SS**	10,34±1,77	11,49±3,04	**0,004***
Platelet	**Ort±SS**	226,8±54,49	235,1±63,37	0,373*
Nötrofil	**Ort±SS**	7,66±1,79	8,93±2,87	**0,001***
Lenfosit	**Ort±SS**	1,92±0,58	1,91±1,09	0,416⁑
	Median (IQR)	1,8 (1,5-2,28)	1,82 (1,28-2,32)	
CRP	**Ort±SS**	9,75±13,5	17,68±35,93	0,168⁑
	Median (IQR)	6,49 (3,07-10,11)	7,56 (4,06-15,11)	

PPROM olan grubun NLR ortalamaları 30,96±2,55(ort±ss) iken, kontrol grubunda 30,91±2,43(ort±ss) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,029). PPROM olan grubunun PLR ortalamaları 148,06±72,18(ort±ss) olarak, kontrol grubunda 126,74±45,85(ort±ss) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,026) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma ve kontrol grubunun NLR ve PLR sonuçları

		PPROM (-)	PPROM (+)	p
NLR	**Ort±SS**	30,91±2,43	30,96±2,55	
	Median (IQR)	3,9 (3,25-5,15)	4,62 (3,2-7,9)	**0,029⁑**
PLR	**Ort±SS**	126,74±45,85	148,06±72,18	**0,026***

PPROM varlığını etkileyen faktör belirlemede tek yönlü logistik regresyon analizinde NLR yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (OR: 1,23 (1,08-1,42) (p=0,002)).

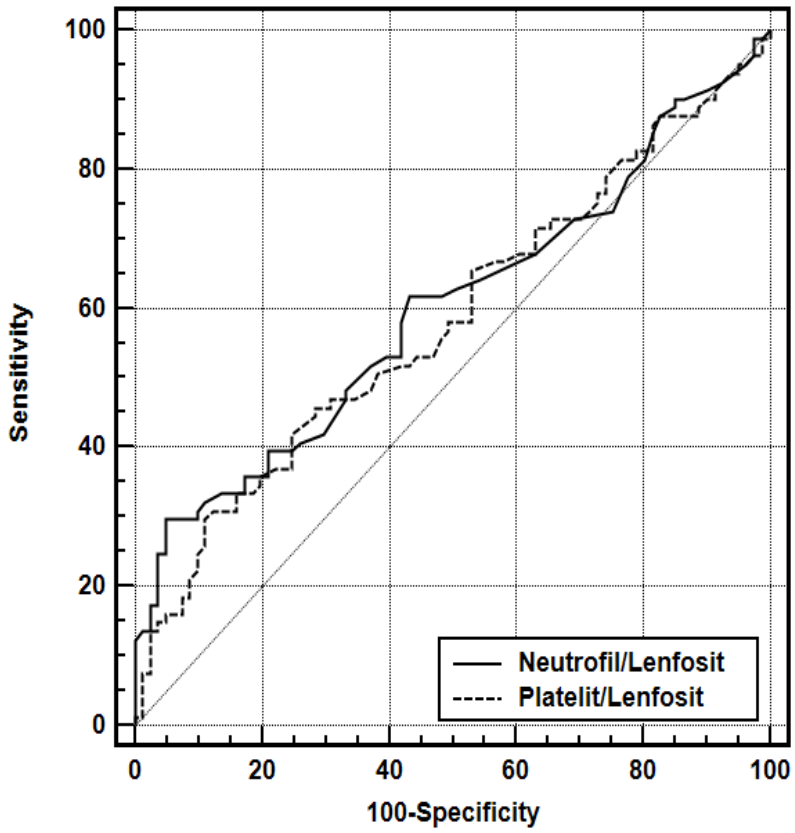
PPROM varlığını etkileyen faktör belirlemede tek yönlü logistik regresyon analizinde PLR yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR: 1,06 (1,00-1,12) (p=0,044).

PPROM varlığını etkileyen faktör belirlemede Çok yönlü logistik regresyon analizinde PLR değişkeni OR:0,99 (0,98-1,07) (p=0,848) istatistiksel olarak anlamsız iken, NLR yüksekliği OR: 1,23 (1,08-1,42) (p=0,016) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: PPROM varlığında tek ve çok yönlü logistik regresyon analizi

	Univariet OR (%95 GA)	p	Multivariet OR (%95 GA)	P
NLR	1,23 (1,08-1,42)	**0,002**	1,25 (1,04-1,51)	**0,016**
PLR	1,06 (1,00-1,12)	**0,044**	0,99 (0,98-1,07)	0,848

PPROM pozitifliğinin ayırıcı tanısında NLR değişkeninin ROC eğrisi altında kalan alanı 0,599 (0,519-0,675), PLR değişkeninin ROC eğrisi altında kalan alanı 0,582 (0,502-0,659) bulundu. Her iki ROC eğrisi altında kalan alanlar istenilen 0,700 değerinin altında bulundu. NLR ve PLR değişkenlerinin ROC eğrisi altında kalan alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,653).



Şekil 2: PPROM tanısında NLR ve PLR açısından ROC eğrisi

NLR değişkeninin >7,3 kestirim noktası için Duyarlılık 39,63, Özgüllük 95,06, PKN 85,7, NKN 57,5, LR (+) değeri 4 bulundu. PLR değişkeninin >165 kestirim noktası için Duyarlılık 30,86, Özgüllük 87,65, PKN 71,4, NKN 55,9, LR (+) değeri 2,54 bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: NLR ve PLR kestirim noktaları (PKN:Pozitif kestirim değeri, NKN: Negatif kestirim değeri, LR: Olabilirlik oranı)

	Kestirim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	PKN	NKN	LR (+)
NLR	**>7,3**	39,63	95,06	85,7	57,5	4,00
PLR	**>165**	30,86	87,65	71,4	55,9	2,50

5. TARTIŞMA

Preterm prematür membran rüptürü ciddi maternal ve fetal komplikasyonları olan, preterm doğumun en sık nedenlerinden biridir. Prematür doğum yenidoğan morbidite ve mortalitesinde geliştirilen teknolojilere rağmen halen önemli bir yer tutmaktadır. PPROM patogenezi net olarak belli olmayan bir durum olmasına rağmen; maternal enfeksiyon, genetik durumlar, sigara kullanımı, maternal kronik hastalıklar gibi faktörler suçlanmaktadır. İntrauterin enfeksiyonun saptanmasında en iyi yöntem amniyosentezdir. Ancak amniyosentez invaziv bir yöntemdir ve %0.5'lik fetal kayıp riski gibi işleme bağlı çeşitli komplikasyonları olabilmektedir. Bu nedenle invaziv olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çeşitli çalışmalar, periferik kandaki tam kan sayımından elde edilen NLR ve PLR'nin inflamatuvar hastalıklar, koroner arter hastalığı, preeklampsi ve jinekolojik veya gastrointestinal maligniteler dahil olmak üzere çeşitli benign ve malign hastalıklarda prognostik ve prediktif değerlere sahip olduğunu göstermiştir (74,75).

PPROM yönetimi konusunda obstetrisyenler arasında görüş birliği yoktur. Özellikle 34. gebelik haftasından önce görülen PPROM'larda prematüreye bağlı fetal komplikasyonları önleyebilmek amacıyla, fetal akciğer matüritesi sağlanana dek, koryoamniyonit gibi komplikasyonların takibi yapılarak yatak istirahati ile gözlem yapılabilir. Ancak intrauterin enfeksiyon belirtileri her zaman aşikar olmasa bile subklinik intrauterin enfeksiyonun fetal nörolojik gelişimi etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle hastanın yakın takibi önemlidir (76).

Bu çalışmamızda Nisan 2017- Nisan 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 24- 34 hafta gebeliği olan, PPROM olan ve PPROM olmayan hastalar arasındaki nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, maternal yaş, gravida, parite, lökosit sayısı, c-reaktif protein değeri, doğum haftası ve yenidoğan sonuçlarını kıyasladık.

Çalışmamızın ana bulguları şunlardır: (1) NLR değeri PPROM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. (2) PLR değeri PPROM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. (3) PPROM

grubunda sezaryen oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. (4) PPROM olan grupta yenidoğan 1. ve 5. dakika Apgar skorunun daha düşük olduğu saptandı. (5) Günümüzde yaygın olarak kullanılan CRP değerinde iki grup arasında farklılık gözlenmedi.

Toprak ve ark. (2017), PPROM'lu 121 ve spontan preterm eylemli 96 gebe hastada PPROM ile PLR ve NLR değerleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Bu çalışma prospektif bir vaka kontrol çalışması idi. Ocak 2014 ile Aralık 2015 yılları arasında PPROM tanısı alan hastaları dahil ettiler. Hastaların yaş, gestasyonel hafta, gravida, parite, doğum şekli, doğum ağırlığı, Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, neonatal sepsis ve RDS varlığı bilgilerini topladılar. 24-37 hafta arasında gebeliği olan hastaları dahil ettiler. Çoğul gebelik, hematolojik hastalık, malignite, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık öyküsü, gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi, akut ya da kronik enfeksiyon varlığı olan hastaları çalışma dışı bıraktılar. PPROM tanısını koyarken hastalara 37. gebelik haftasından ve uterin kontraksiyonlardan önce amniyotik sıvı sızıntısı olup olmadığını sordular. Daha sonra amniyotik sıvının aktif akışını göstermek için dorsolitotomi pozisyonunda steril spekulum muayenesi yaptılar. Gerektiğinde nitrazin ve ACTİM PROM testleri ile tanıyı doğruladılar. İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 versiyonunu kullandılar. Çalışma ve kontrol grubunda yaş, gebelik haftası, gravida, parite ve lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulamadılar. Biz de çalışmamızda iki grup arasında maternal yaş, gebelik haftası, gravida, parite, gestasyonel hafta, hemoglobin ve lenfosit değerleri arasında anlamlı fark bulmadık. PPROM grubunda daha yüksek NLR seviyeleri buldular. Biz de kendi çalışmamızda PPROM olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bir NLR seviyeleri bulduk. Bu çalışmada PLR değerleri ile PPROM oluşumu ve olumsuz neonatal olaylarla bir ilişki olduğu gösterildi. Bizim çalışmamızda da PPROM olan grupta preterm doğum ve yenidoğanda daha düşük Apgar skoru olduğunu ve PPROM olan grupta daha yüksek PLR değeri olduğunu saptadık.

Ekin ve ark. (2014) PPROM yaşayan hastalarda latent periyod ile ilişkili risk faktörlerini ve perinatal sonuçları araştırdılar. Ocak 2009 ile Ekim 2013 yılları arasında PPROM tanısı alan 24 hafta ile 34 hafta arasında gebeliği olan hastaları retrospektif olarak incelediler. Toplam 204 PPROM olan hastayı incelediler ve latent periyod

süresi 72 saatin altında olanları 1. grup, 72 saatin üzerinde olanları 2. grup olarak belirlediler. Nitrazin testi, vajinal sıvıda IGFBP-1'in varlığı ya da vajinal sıvıda amniyon sıvısının büyük ölçüde birikmesi şeklinde kanıtlanmış PPROM olan hastaları dahil ettiler. İlk başvuruda koryoamniyonit, fetal distres veya aktif doğum eylemi olan hastalar ile servikal serklaj öyküsü, amniyosentez öyküsü ve fetal yapısal ya da kromozomal anomalisi olan hastaları çalışma dışı bıraktılar. Maternal yaş, parite, gebe kalma şekli, maternal hastalık, PPROM öyküsü, önceki sezaryen öyküsü, antenatal kanama öyküsü, tütün kullanımı, PPROM olan gebelik haftası, Amniyon sıvı indeksi, latent periyod, doğum haftası ve maternal kan parametreleri (CRP, platelet, lökosit, lenfosit ve nötrofil) verilerini kullandılar. NLR ve PLR değerlerini hesapladılar. İki grup arasında maternal yaş, fetal cinsiyet, tütün kullanımı ve gebe kalma şekli açısından farklılık gözlenmedi. Latent periyodu 72 saatin üzerinde olan grupta koryoamniyonit, ablasyo plasenta, kord prolapsusu ve acil sezaryen ile doğum riskinde artış olduğu görüldü. Gruplar arasında latent dönem ile NLR ve PLR arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdiler. Biz kendi çalışmamızda PPROM olan grupta daha yüksek bir NLR ve PLR değeri olduğunu saptadık.

Özel ve ark. (2019) 60 PPROM olan, 50 erken doğum tehdidi olan ve 47 sağlıklı gebede platelet, nötrofil, lenfosit, CRP ve NLR değerlerini araştırdılar. Şubat 2016 ile Aralık 2017 yılları arasındaki 24 ile 37 hafta arasındaki gebeleri incelediler. Steril spekulum muayenesinde vajinal sıvıda havuzlanma olması ya da IGFBP-1 pozitifliği ile PPROM tanısının doğrulandığı hastaları dahil ettiler. PPROM'lu tüm hastalara antibiyotik profilaksisi yaptılar. Erken doğum tehdidi tanısı için 20 dakika içerisinde en az 30 saniye süren en az 4 uterin kontraksiyon varlığını tespit ettiler. Erken doğum tehdidi olan hastalara tokolitik tedavi uyguladılar. Gestasyonel diyabetes mellitus, preeklampsi, çoğul gebelik, geçirilmiş erken doğum öyküsü, hematopoetik sistem hastalığı olanları çalışma dışı bıraktılar. Tıbbi kayıtlardan maternal yaş, gravida, parite, başvurudaki gebelik haftası, doğum haftası, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul oranı ve yenidoğan sepsis varlığını kaydettiler. PPROM grubunda daha yüksek bir NLR değeri olduğunu saptadılar. Bu çalışmada NLR için kestirim değerini 5,14 olarak hesapladılar. Biz de kendi çalışmamızda PPROM grubunda daha yüksek bir NLR değeri bulduk ve NLR için kestirim değerini 7,3 olarak belirledik.

Lakshmi ve ark. (2021) NLR ve PLR değerlerinin PPROM için prediktif rolünü araştırdılar. Temmuz 2019 ile Aralık 2019 arasındaki 44 PPROM olan ve 55 term sağlıklı gebe ile vaka kontrol çalışması yaptılar. Maternal yaş, gravida, doğum kilosu, hemoglobin, nötrofil, NLR ve PLR parametrelerini kaydettiler. PPROM grubunda daha düşük hemoglobin ortalaması buldular. PPROM grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek nötrofil, NLR ve PLR değerleri ve daha düşük doğum ağırlığı olduğunu buldular. Biz de çalışmamızda PPROM grubunda daha yüksek NLR ve PLR değerleri bulduk ve PPROM olan hastalarda doğum ağırlığının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gösterdik.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, PPROM grubunda sağlıklı kontrollere göre NLR ve PLR değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Bu nedenle özellikle PPROM olan hastaların yönetiminde NLR ve PLR hem noninvaziv olması hem de herhangi bir kit gerektirmemesi nedeniyle uygun maliyetli bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu parametrelerin PPROM'u olan hastaların takibinde ve yönetiminde kullanılıp kullanılamayacağını anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e165-77.
2. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. Semin Perinatol. 2017 Nov;41(7):409-419.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
4. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47-58
5. ACOG Practice Bulletin No. 188. Obstet Gynecol. 2018 Jan;131(1):e1–14.
6. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. Pathology of the Human Placenta. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012:154-176
7. Meinert M, Malmström A, Tufvesson E, Westergren-Thorsson G, Petersen AC, Laurent C, et al. Labour Induces Increased Concentrations of Biglycan and Hyaluronan in Human Fetal Membranes. Placenta. 2007 May 1;28(5–6):482–6.
8. Phupong V, Kulmala L. Factors associated with latency period in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Neonatal Med. 2015 Oct 20;1–4.
9. Samuel Parry, M.D., and Jerome F. Strauss, M.D., Ph.D. Premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med 1998; 338:663-670
10. Moore T. Amniotic fluid Dynamics reflect fetal and maternal health and disease. Obstet Gynecol 116(3):759,2010
11. Mann SE, Nijland MJ, Ross MG: Mathematic modeling of human amniotic fluid Dynamics. Am J Obstet Gynecol 175(4):937, 1996
12. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. Semin Perinatol. 1996 Oct;20(5):401-8.
13. Parry S, Strauss JF 3rd. Preterm premature rupture of the fetal membranes. N Engl J Med. 1998;338:663-670.

14. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2007 Apr;109(4):1007-19.
15. Lee T, Carpenter M, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a population- based sample of gravid women. Am J Obstet Gynecol. 2003;188:209-213
16. Moussa H, Blackwell S, Viteri O, Sibai B. Rates and predictors of placental abruption during expectant management of PPROM < 32 weeks: Analysis by gestational age at rupture. Am J Obstet Gynecol. 2014 jan;210(1):532
17. Wang H, Parry S, Macones G, Sammel MD, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. Proc Natl Acad Sci. 2006 Sep 5;103(36):13463–7
18. Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY, Sadowsky DW, Novy MJ. Relaxin and the Human Fetal Membranes. Reprod Sci . 2007 Dec 16;14(8_suppl):42–5
19. Bouvier D, Forest JC, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, Gallot D, Sapin V, Giguère Y. Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited. J Clin Med. 2019 Nov 15;8(11):1987.
20. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol. 2015 Mar 1;212(3):400.e1- 9.
21. Kilpatrick SJ, American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care . American Academy of Pediatrics; 2017;p691.
22. Bastek JA, Gómez LM, Elovitz MA. The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. Clin Perinatol. 2011 Sep;38(3):385–406.

23. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. Am J Obstet Gynecol. 1996 Apr;174(4):1354–60.
24. Gungorduk K, Asıcıoglu O, Gungorduk O, Yıldırım G, Besimoğlu B, Ark C. Does Vitamin C and Vitamin E Supplementation Prolong the Latency Period before Delivery following the Preterm Premature Rupture of Membranes? A Randomized Controlled Study. Am J Perinatol. 2013 Apr 16;31(03):195–202.
25. Rodriguez-Thompson D. Cigarette smoking: Impact on pregnancy and the neonate [Internet]. [cited 2018 Dec 30]. Available from: www.uptodate.com , Doty MS, Dinis J, Sibai BM. 184: Risk factors for placental abruption during expectant management of preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jan 1;218(1):S124.
26. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. Turkish J Obstet Gynecol. 2016 Jun;13(2):62–6.
27. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. J Perinat Med. 2018 Jul 26;46(5):465–88.
28. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2006 Feb 15;73(4):659-64.
29. Roberts R, Ankumah N-A, Viteri O, Mendez-Figueroa H, Chauhan S, Sibai B. 431: Significance of the absence of amniotic fluid from the cervical os with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol . 2015 Jan;212(1):S223.
30. Neil PR, Wallace EM. Is Amnisure® useful in the management of women with prelabour rupture of the membranes? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010 Dec;50(6):534-8.

31. Spahr RC, Salsburey DJ, Krissberg A, Prin W. In- traamniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins. Int J Gynaecol Obstet. 1980;17:477-478.
32. National Institutes of Health: Antenatal corticosteroids revisited: repeat cpurses. NIH Consens Statement 17(2):1, 2000
33. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol. 2017 Aug;130(2):e102-e109.
34. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Jun 10;367(9526):1913–9.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):e155-64.
36. Dotters-Katz, S. *Antibiotics for Prophylaxis in the Setting of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2020 47(4), 595–603.*
37. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. Obstet Gynecol. 2020 Feb;135(2):e51-e72.
38. Brookfield KF, Vinson A. Magnesium sulfate use for fetal neuroprotection. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019 Apr;31(2):110-115.
39. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995;95:263-9.
40. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Hasslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4)bCollaboratice Group. JAMA 2003;290:2669-76.
41. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. Am J Obstet Gyne- col 1990;162:46-52.

42. Lee HC, Gould JB. Survival Advantage Associated With Cesarean Delivery in Very Low Birth Weight Vertex Neonates. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(1):97–105.
43. Lorthe E, Ancel P-Y, Torchin H, Kaminski M, Langer B, Subtil D, et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. J Pediatr. 2017 Mar 1;182:47–52.e2.
44. Patil P, Kumari A, Anand HP. Ultrasonographic evaluation of cervical length and amniotic fluid index as predictor of pregnancy outcome in case of preterm premature rupture of membrane. Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol. 2018 Mar 27;7(4):1411.
45. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. Am J Obstet Gynecol. 2009 Sep;201(3):230–40.
46. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-Term Outcomes of Infants Born at 35 and 36 Weeks Gestation: We Need to Ask More Questions. Semin Perinatol. 2006 Feb;30(1):28–33.
47. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1317.
48. Perry AK, Rossi RM, DeFranco EA. Severe adverse maternal outcomes associated with chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol MFM 2019;1:100027.
49. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol 2004;191:211–6. [PubMed: 15295368]
50. Wiley RL, Racusin D, Chen HY, Chauhan SP. Chorioamnionitis and adverse outcomes in low-risk pregnancies: a population based study. Am J Obstet Gynecol 2020;222(Suppl):S244–S245.
51. Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, Laughon MM, Thorp JM, Stamilio DM. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. J Perinatol 2019;39:673– 82. Erratum in: J Perinatol 2019;39:761. [PubMed: 30723279]

52. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, et al. Chorioamnionitis is a risk factor for intraventricular hemorrhage in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Front Physiol 2018;9:1253. [PubMed: 30271352]
53. Spiegel AM, Li J, Oehlert JW, et al. A genome-wide analysis of clinical chorioamnionitis among preterm infants. Am J Perinatol 2019;36:1453–8. [PubMed: 30674050]
54. Gibbs RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. Semin Perinatol 1977;1:71–7.
55. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. Clin Perinatol 2005;32:571–600.
56. Romero R, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, et al. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection?. J Perinat Med. 2016;44(1):23–32. [PubMed: 25918914]
57. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. J Perinat Med 2015;43:19–36.
58. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. Am J Obstet Gynecol 2017;216:604.e1–604.e11.
59. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 2014;210:125.e1–125.e15.
60. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez ÁJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol. 2020 Dec;223(6):848-869.
61. Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The maternal-fetal medicine units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration—relationship to outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jul;191(1):211– 6.

62. Mark SP, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Chorioamnionitis and uterine function. Obstet Gynecol. 2000 Jun 1;95(6):909–12.
63. Dars S, Sultana F, Akhter N. Abruptio placentae: Risk factors and maternal outcomes at a tertiary care hospital. J Liaquat Univ Med Health Sci. 2013; 12:198–202.
64. Cunnigham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, with bilateral uterine artery notches. BJOG, 2002, 109(2):161– Spong CY. Williams obstetrics. 23rd edition, McGraw–Hill 167. Medical, 2010, 362–364.
65. Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G, Biggio J, Williams MA, Wapner RJ, Wright JD. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb;214(2):272.e1-272.e9.
66. Schmidt P, Skelly CL, Raines DA. Placental Abruption. 2021 Dec 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29493960.
67. Boushra M, Stone A, Rathbun KM. Umbilical Cord Prolapse. 2021 May 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31194398.
68. Holbrook BD, Phelan ST. Umbilical cord prolapse. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013 Mar;40(1):1-14.
69. Murphy DJ, MacKenzie IZ. The mortality and morbidity associated with umbilical cord prolapse. Br J Obstet Gynaecol. 1995 Oct;102(10):826-30.
70. 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.
71. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. Ann Lab Med. 2019 Jul;39(4):345-357.
72. Azab B, Shah N, Akerman M, Mcgınn J. T. 2012. Value of platelet/lympho-cyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 34: 326–334.

73. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Cagnetti C, Di Napoli M, Silvestrini M. 2018. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute cerebral hemorrhage: a sys- tem review. Translational Stroke Research 10(2):137–145.
74. Yıng H-Q, Deng Q-W, He B-S, Pan Y-Q, Wang F, Sun H-L, et al. 2014. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predict- ing clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. Medical Oncology 31:305.
75. Sarı I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kıvrak T, Gerın F. 2015. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing cor- onary angiography. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 73: 1310–1316.
76. Wu Y, Colford J. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. JAMA 2000;284:1417–1424.