T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜRE MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISI ALAN GEBELERDE BİR OKSİDATİF STRES MARKERI OLAN SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hümeyra AKGÜN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA / 2025

T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE KLİNİĞİ

PRETERM PREMATÜRE MEMBRAN RÜPTÜRÜ TANISI ALAN GEBELERDE BİR OKSİDATİF STRES MARKERI OLAN SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hümeyra AKGÜN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Dilay GÖK KORUCU

KONYA / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkıları ve her zaman destekleyici tutumuyla yanımızda olduğu için, klinik eğitim sorumlumuz değerli Doç. Dr. Oğuzhan GÜNENC'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım ilham veren bir rol model olan, bilgi ve deneyimini büyük bir içtenlikle paylaşan, her daim yapıcı, anlayışlı ve destekleyici yaklaşımıyla bana güç veren kıymetli tez danışmanım Dr. Öğrt. Üyesi Dilay GÖK KORUCU' ya en derin şükranlarımı sunuyorum. Onun desteği, yalnızca bu tezin değil, tüm asistanlık sürecimin en kıymetli dayanaklarından biri oldu. Hekimliğe ve hayata dair öğrettikleriyle üzerimde bıraktığı iz ömür boyu silinmeyecek. Böyle bir hocanın öğrencisi olmak benim için büyük bir ayrıcalık ve onur kaynağıdır.

Klinik yaklaşımı, cerrahi yetkinliği, disiplinli çalışma tarzı ve liderliğiyle örnek aldığım; her daim destek ve ilgisini esirgemeyen, kapısını bize her zaman açık tutan değerli hocamız Doç. Dr. Nur Gözde KULHAN' a teşekkür ederim.

Alanındaki engin bilgi birikimi, keskin cerrahi yeteneği, güçlü liderliği ve çözüm odaklı yaklaşımıyla yalnızca bir hoca değil, aynı zamanda mesleki yolculuğumda örnek aldığım eşsiz bir figür olan; henüz kısa süredir birlikte çalışıyor olsak da bu sürede motivasyonumuzu artıran, eğitim sürecimize büyük katkıları bulunan ve bizlere olan yaklaşımıyla derin bir etki bırakan çok kıymetli hocam Doç. Dr. Şükran DOĞRU' ya gönülden teşekkür ederim. İyi ki sizi tanıma fırsatımız oldu.

Tanıdığım ilk andan itibaren hem hekimliğiyle hem duruşuyla rol modelim olan, mükemmel bir cerrah, özverili bir eğitimci ve ilham veren bir kadın olarak hayatımda özel bir yeri bulunan, gebelik ve doğum sürecimdeki olağanüstü desteğiyle beni yalnız bırakmayan, canım oğlumu kucağıma veren çok kıymetli hocam, ablam Doç. Dr. Sevcan SARIKAYA' ya sonsuz teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini bizden hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve içten desteğiyle her zaman yanımızda olan; mesleki gelişimime katkıları ve yol göstericiliğiyle yetişmemde büyük emeği bulunan, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk duyduğum, asistan dostu kıymetli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Melike GEYİK BAYMAN' a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığa başladığım ilk günlerde bana kadın doğumu sevdiren, iyi bir hekim olmanın ne demek olduğunu gösteren Derince EAH'deki kıymetli hocalarım Prof. Dr.

Hasan TERZİ, Doç. Dr. Ünal TÜRKAY, Dr. Öğrt. Üyesi Arzu YAVUZ' a kıymetli uzmanlarım Doç. Dr. Emre SERTEL, Op Dr. Nazan KARADENİZ, Op. Dr. Funda DEMİREL ve Op. Dr. İtibar EMİNLİ' ye çok teşekkür ederim. Yola birlikte çıktığım sevgili Bahadır, Esra, Oktay, Nazan, Refika, Hale ve Erdem; iyi ki varsınız. Sizlerle çalışmak hem öğreticiydi hem de çok kıymetli bir dostluktu.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok kıymetli yandal uzmanlarımız Doç. Dr. Erzat TOPRAK, Dr. Ümit TAŞDEMİR, Op. Dr. Mete Can ATEŞ ve uzman hekimlerimiz Op. Dr. Mete BERTİZLİOĞLU, Op. Dr. Bülent ŞİMŞEK, Op. Dr. İlenay AYDIN, Op. Dr. Hasan AYDIN ve Op. Dr. Orhan KILINÇ ve OP. Dr. Ekrem YÜKSEL' e teşekkür ederim. Sizlerden çok şey öğrendim.

Sevgili Ebru, Şeyma, Seyran, Bahriye ve Hülya sizle beraber asistanlık yapmak hayattaki en büyük şanslarımdan biriydi. Mükemmel meslektaşlar olmanın yanı sıra mükemmel arkadaşlarda oldunuz. Konya'yı yaşanabilir ve sevilebilir hale getiren sizlerdiniz.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün kadın doğum ve anestezi bölümündeki asistan arkadaşlarıma, ebe arkadaşlarıma, ameliyathane ekibine katkıları için teşekkür ederim.

Biyokimya bölümünden çok sevgili arkadaşım Dr. Beyza ÜNLÜ' ye hastalarımı toplarken ve tezimi hazırlarken verdiği destek ve katkı için özel olarak teşekkür ederim. Sen olmasan bu tez olamazdı.

Çok sevgili annem ve babam, bana kattığınız değerleri, verdiğiniz emeği ve sınırsız sevginizi kelimelere dökmek mümkün değil. Sizin kızınız olmak, hayattaki en büyük şanslarımdan biri. Varlığınıza her gün minnettarım. İyi ki varsınız.

Çok sevgili kardeşlerim Melike, Münteha ve canım Zehra'm. Hayatım boyunca yanımda oluşunuz, bana sadece kardeş değil gerçek dost ve sırdaş oluşunuz her şeyden değerli. Sizler, bu hayattaki en büyük ayrıcalığımsınız. Hepinizi çok seviyorum.

Asistanlık sürecimin tüm yoğunluğu ve mesleki stresini benimle omuzlayan, her zorluğumda sığınılacak bir liman olan, tez döneminde oğlumuzun hem annesi hem babası olmayı sevgiyle üstlenen canım eşim Kemal' e gönülden teşekkür ederim. Hayattaki en doğru kararım sensin; iyi ki varsın.

Ve canım oğlum Erdem; hayatımın en anlamlı parçası oldun. Sen her şeye değersin, dünyalara bedelsin. Her zaman çok sevileceksin.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR II
İÇİNDEKİLER IV
TABLO DİZİNİ VI
ŞEKİLLER LİSTESİ VII
KISALTMALAR VIII
ÖZET IX
ABSTRACT XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ 4
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 4
2.1.2. Fetal Membran Anatomisi 4
2.1.3. Etiyoloji 6
2.1.3.1. Etnisite ve sosyoekonomik durum 7
2.1.3.2. Beslenme 7
2.1.3.3. Sigara 8
2.1.3.4. Kötü obstetrik öykü 8
2.1.3.5. Vajinal kanama 8
2.1.3.6. Geçirilmiş küretaj öyküsü. 9
2.1.3.7. Uterus aşırı gerilmesi ve çoğul gebelikler 9
2.1.3.8. Seksüel aktivite 9
2.1.3.9. Genital enfeksiyonlar. 10
2.1.4. Klinik Seyir 10
2.1.5. Klinik Bulgular, Anamnez ve Tanı 11
2.1.5.1. Ultrasonografi. 12
2.1.5.2. Laboratuvar testleri 12
2.1.5.2.1. PAMG-1 (AmniSure®) 13
2.1.5.2.2. IGFBP-1 (Actim PROM®). 13
2.1.5.2.3. Plasental protein 12 ve alfa-fetoprotein (ROM Plus®) 14
2.1.5.2.4. Fern testi 14
2.1.5.2.5. Nitrazin testi 15
2.1.6. PPROM' da Maternal ve Fetal Komplikasyonlar 15
2.1.7. PPROM Klinik Yönetimi 15
2.1.7.1. Antepartum yönetim 16

2.1.7.2. Antenatal kortikosteroid uygulanması 18
2.1.7.3. Profilaktik antibiyotik kullanımı 18
2.1.7.4. Tokoliz endikasyonlar 19
2.1.7.5. Doğum zamanının belirlenmesi ve doğum şekli 20
2.1.7.6. Koryoamniyonit 21
2.1.8. PPROM'da Neonatal ve Fetal Sonuçlar 22
2.2. SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (IMA) 24
2.2.1. IMA'nın Klinik Önemi ve Tanısal Değeri 25
2.2.2. IMA'nın Ölçüm Yöntemleri 26
2.2.3. Komplike Olmayan Gebelikte IMA Düzeyleri 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM 29
3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI 29
3.2. İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİN ANALİZİ 30
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİK ANALİZİ 32
4. BULGULAR 33
4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER VE GRUP ÖZELLİKLERİ 33
4.2. LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI 36
4.3. KORELASYON ANALİZLERİ 37
4.4. GEBELİK HAFTASINA GÖRE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI 39
4.5. PREDİKTİF ANALİZLER: RİSK FAKTÖRLERİ VE TANISAL GÜÇ 40
5. TARTIŞMA 43
5.1. LİMİTASYONLAR 48
6. SONUÇ 49
6. REFERANSLAR 50

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) için risk faktörleri 6
Tablo 2. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) klinik yönetimi..... 17
Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının demografik bulgularının karşılaştırılması 33
Tablo 4. PPROM ve kontrol grubunda plazma örneklerinin alınma haftası değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler..... 33
Tablo 5. Latent süre (gün) değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler..... 34
Tablo 6. Tanı yönteminin frekans dağılımı..... 34
Tablo 7. PPROM olgularının doğum endikasyon değişkenine ait tanımlayıcı bulgular 34
Tablo 8. Perinatal sonuçların gruplar arası karşılaştırılması..... 35
Tablo 9. PPROM olgularında neonatal sonuçların klinik dağılım..... 36
Tablo 10. PPROM ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.... 36
Tablo 11. PPROM olgularında tanı anında ve doğumdan önce alınan WBC ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması..... 37
Tablo 12. IMA ile diğer değişkenlerin spearman korelasyon analizi sonuçları..... 38
Tablo 13. PPROM tanılı hastalarda IMA/Albümin (IMAR) ile diğer değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi (n=75)..... 39
Tablo 14. PPROM gurubunda 34. gebelik haftası altı veya üstü doğumlarda klinik değişkenlerin karşılaştırılması 40
Tablo 15. PPROM'u predikte eden değişkenler için lojistik regresyon sonuçları..... 40
Tablo 16. IMA, IMA/Albümin (IMAR) ve Albümin değeri için ROC analizi..... 41

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsan fetal membranlarının yapısı 5
Şekil 2. Forest plot: PPROM'u predikte eden değişkenlerin OR (%95 CI) değerleri ... 41
Şekil 3. IMA, Albümin ve IMA/Albümin (IMAR) değeri için ROC analizi 41

KISALTMALAR

ACB	: Albümin Kobalt Bağlama
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AFP	: Alfa Fetoprotein
AFI	: Amniyotik Sıvı İndeksi
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi
FDA	: Food and Drug Administration
GBS	: Grup B Streptokok
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IMA	: İskemi Modifiye Albümin
IMAR	: İskemi Modifiye Albümin / Albümin oranı
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MVP	: Maksimum Vertikal Cep
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICU	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
PAMG 1	: Plasental Alfa Mikroglobulin 1
PPROM	: Preterm Prelabor Membran Rüptürü
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TAS	: Total Oksidan Seviyesi
TIMP	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü
TOS	: Total Antioksidan Seviyesi
TTN	: Yenidoğanın Geçici Takipnesi

ÖZET

Amaç: Preterm prematüre membran rüptürü (PPROM), hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalite açısından önemli riskler barındıran ciddi bir obstetrik durumdur. Son yıllarda, PPROM'un patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. Bu bağlamda, oksidatif stresin biyokimyasal belirteçlerinden biri olan iskemi modifiye albüminin (IMA) bu klinik tabloda tanı ve izlem açısından potansiyel bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, PPROM tanılı ve sağlıklı gebelerde serum IMA düzeyi ile IMA/albümin oranını karşılaştırarak, oksidatif stres belirteci olarak IMA'nın PPROM etyolojisindeki olası rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan bu vaka-kontrol çalışmasına 75 PPROM tanılı gebe ile 150 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Her iki gruptan benzer gestasyonel haftalarda alınan serum örneklerinde IMA ve albümin düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçülmüş, IMA/albümin oranı hesaplanmıştır. Bulgular gruplar arasında karşılaştırılmış, ayrıca korelasyon, lojistik regresyon ve ROC analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen PPROM ve kontrol grupları, yaş, vücut kitle indeksi, gebelik haftası, gravida, parite ve abortus sayıları açısından benzer özellikler göstermiştir (tümü için $p > 0,05$). Serum IMA düzeyleri ($p = 0,002$) ve IMA/albümin oranı ($p < 0,001$) PPROM grubunda anlamlı şekilde yüksek, albümin düzeyleri ise düşük bulunmuştur ($p = 0,002$). Regresyon analizinde, IMA düzeylerindeki artışın PPROM için bağımsız bir risk faktörü olduğu, albümin düzeylerindeki azalmanın ise riski artırıcı yönde etkili olduğu belirlenmiştir. ROC analizleri, IMA ve IMAR'ın PPROM tanısında istatistiksel olarak anlamlı ancak orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulgular, PPROM grubunda serum IMA düzeyleri ve IMA/albümin oranının belirgin şekilde yüksek, albümin düzeylerinin ise düşük olduğunu göstermektedir. Bu durum, IMA'daki artışın PPROM gelişimi için bağımsız bir risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, IMA düzeyleri ile latent süre, doğum haftası, neonatal morbiditeler ve enfeksiyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, bu da IMA'nın hastalığın prognozundan çok varlığını yansıtan bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Elde edilen veriler, PPROM'un patogenezinde oksidatif stresin rolünü desteklemekte olup, bu bağlamda oksidatif süreçlerin hedeflenmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu nedenle, gelecekte özellikle erken membran rüptürü riski taşıyan gebelerde antioksidan tedavilerin membran bütünlüğünü koruma ve komplikasyonları önlemede potansiyel bir yaklaşım olarak araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, IMA/albümin oranı, iskemi modifiye albümin, oksidatif stres, Preterm prematüre membran rüptürü, PPROM

ABSTRACT

Aim: Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is a serious obstetric condition that poses significant risks for both maternal and neonatal morbidity and mortality. In recent years, evidence has increasingly suggested a role of oxidative stress in the pathophysiology of PPROM. In this context, ischemia-modified albumin (IMA), one of the biochemical markers of oxidative stress, has been proposed as a potential biomarker for diagnosis and follow-up in this clinical condition. The aim of this study was to compare serum IMA levels and the IMA/albumin ratio between pregnant women with PPROM and healthy controls, in order to investigate the possible role of IMA as a marker of oxidative stress in the etiology of PPROM.

Materials and Methods: This prospective case–control study included 75 pregnant women diagnosed with PPROM and 150 healthy pregnant women. Serum samples obtained at similar gestational ages from both groups were analyzed for IMA and albumin levels using the ELISA method, and the IMA/albumin ratio was calculated. Comparisons were made between groups, and correlation, logistic regression, and ROC analyses were performed.

Results: The PPROM and control groups included in the study were similar in terms of age, body mass index, gestational age, gravida, parity, and number of abortions (all $p > 0.05$). Serum IMA levels ($p = 0.003$) and IMA/albumin ratio ($p < 0.001$) were significantly higher in the PPROM group, while albumin levels were significantly lower ($p = 0.009$). Regression analysis revealed that increased IMA levels were an independent risk factor for PPROM, whereas decreased albumin levels contributed to an increased risk. ROC analyses demonstrated that IMA and IMAR were statistically significant but had only moderate discriminative power in the diagnosis of PPROM.

Conclusion: The findings of our study showed that serum IMA levels and the IMA/albumin ratio were significantly higher, while albumin levels were lower, in the PPROM group. This suggests that elevated IMA may be an independent risk indicator for the development of PPROM. On the other hand, no significant association was found between IMA levels and latency period, gestational age at delivery, neonatal morbidities, or infection parameters, indicating that IMA reflects the presence of the disease rather than its prognosis. The results support the role of oxidative stress in the

pathogenesis of PPROM, highlighting the clinical importance of targeting oxidative processes. Therefore, future studies should explore antioxidant therapies as a potential approach to preserve membrane integrity and prevent complications, especially in pregnancies at risk for early membrane rupture.

Keywords: Biomarker, IMA/albumin ratio, ischemia-modified albumin, oxidative stress, Preterm premature rupture of membranes, PPROM

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm prelabor membran rüptürü (PPROM), doğum eylemi başlamadan önce ve 37. Gebelik haftasından önce fetal membranların spontan olarak yırtılması ile karakterize, obstetrik aciller arasında yer alan önemli bir klinik tablodur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2–3'ünde ortaya çıkmakta ve preterm doğumların yaklaşık üçte birinden sorumlu tutulmaktadır. PPROM hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortaliteyi artırması nedeniyle perinatal bakımın kritik konularından biri haline gelmiştir (1). Doğumun zamanlaması, enfeksiyon riski ve fetal olgunluk gibi birçok faktörü aynı anda değerlendirmeyi gerektiren bu kompleks durumun patofizyolojisini anlamak, etkin tanı ve yönetim stratejileri geliştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Klasik olarak PPROM'un etiyolojisinde enfeksiyon, servikal yetmezlik, bağ doku hastalıkları, uterusun aşırı gerilmesi, düşük sosyoekonomik düzey, beslenme bozuklukları ve sigara kullanımı gibi çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda, bu faktörlerin ötesinde, oksidatif stresin de fetal membranların zayıflamasında temel bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan, hücre düzeyinde moleküler hasara yol açan bir süreçtir. ROS artışı, hücre zarları, proteinler ve DNA üzerinde toksik etkiler oluşturarak apoptoz, inflamasyon ve doku dejenerasyonunu tetikler (2).

Fetal membranlar, yalnızca fiziksel bir bariyer değil, aynı zamanda çevresel stres faktörlerine yanıt verebilen aktif biyolojik yapılardır. Yapılan histopatolojik ve immünhistokimyasal çalışmalar, PPROM olgularında fetal membranlarda oksidatif stres belirteçlerinde artış, hücresel yaşlanma bulguları ve bağ dokuda zayıflamayı işaret eden yapısal değişiklikler olduğunu göstermektedir. Özellikle amniyon ve koryon tabakalarında ROS birikimi, proinflamatuar sitokin salınımı ve matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonunun artmasıyla membran bütünlüğünü bozan patolojik bir sürecin geliştiği bildirilmiştir (3).

Bu patofizyolojik süreçleri biyokimyasal düzeyde değerlendirmek amacıyla çeşitli belirteçler araştırılmıştır. İskemi modifiye albümin (IMA), bu bağlamda öne çıkan yeni nesil biyobelirteçlerden biridir. IMA, albümin molekülünün hipoksi ve oksidatif stres altında yapısal olarak değişime uğraması sonucu ortaya çıkan modifiye

formudur (4). Normalde metal bağlama kapasitesine sahip olan serum albümin, ROS etkisiyle bu özelliğini yitirir ve kobalt gibi metal iyonlarına bağlanma yeteneği azalır. Bu değişim, IMA düzeyinde artış olarak saptanabilir. İlk olarak miyokardiyal iskeminin biyobelirteci olarak tanımlanan IMA'nın, son yıllarda sadece kardiyovasküler değil, inflamasyon ve oksidatif stresin eşlik ettiği diğer klinik durumlarda da anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (4, 5).

Gebelik sürecinde fizyolojik olarak albümin düzeylerinde hafif bir azalma beklenmektedir. Bu durum, IMA'nın bağımsız yorumlanmasını güçleştirebilir. Bu nedenle, IMA düzeyinin serum albümin düzeyine oranlanarak değerlendirildiği IMA/albümin oranı (IMAR**),** daha güvenilir ve bağlama duyarlı bir parametre olarak önerilmektedir (6). Bu oran, bireyler arası biyolojik farklılıkları minimize ederek oksidatif stresin biyokimyasal yansımasını daha doğru biçimde ortaya koyabilir.

Son yıllarda preeklampsi, gebelik hipertansiyonu, fetal gelişme geriliği ve erken doğum gibi oksidatif stres temelli gebelik komplikasyonlarında IMA ve IMAR değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (6, 7). Ancak PPROM olgularında bu belirteçlerin düzeylerini değerlendiren çalışmalar halen sınırlıdır. Bu durum, IMA'nın PPROM'un tanı ve yönetiminde potansiyel bir biyobelirteç olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmektedir.

Mevcut literatür, PPROM'un yalnızca inflamatuvar süreçlerin bir sonucu olmadığını; aynı zamanda oksidatif stresin de patofizyolojide belirgin bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ancak, PPROM tanısı almış gebelerde serum IMA düzeylerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu durum, IMA'nın oksidatif stres düzeyini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olup olamayacağı sorusunu gündeme getirmektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, PPROM tanısı almış gebelerdeki serum IMA düzeylerini ölçmek ve bu değerleri gestasyonel yaşları benzer sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. Ayrıca, IMA düzeyleri ile doğum haftası, latent sürenin uzunluğu, enfeksiyon gelişimi ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiler de analiz edilerek, bu biyobelirtecin klinik süreçteki tanısal ve prognostik değerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Çalışma kapsamında, oksidatif stres yanıtının değerlendirilmesinde daha bütüncül bir yaklaşım sunabilmek amacıyla, IMA/albümin oranı (IMAR) da

değerlendirmeye alınmıştır. IMAR parametresi, araştırma planına etik kurul onayından sonra dahil edilmiş olup, mevcut serum örnekleri üzerinden retrospektif analizle elde edilmiştir. Bu nedenle, çalışmanın bir alt hedefi olarak IMAR'ın PPROM tanısındaki ve klinik gidişatın öngörülmesindeki katkısı da irdelenmiştir.

Bu doğrultuda elde edilen bulguların, PPROM yönetiminde oksidatif stres temelli biyobelirteçlerin rolüne dair literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Doğum süreci doğal olarak ilerlediği takdirde, membran yırtılması ancak doğum eylemi başlayıp serviksin tam dilatasyonu meydana gelir. PPROM (prelabor preterm erken membran rüptürü) ise doğum eylemi başlamaksızın 37. Haftadan önce fetal membranların rüptüre olmasıdır. PPROM tüm gebeliklerin yaklaşık %3'ünde görülür. 27 haftanın altındaki gebelikler bunların yaklaşık olarak %0,5'ini, 27 – 34 hafta arasındaki gebelikler %1'ini ve 34 – 37 hafta arasındaki gebelikler ise %1'ini oluşturur. Erken doğum için en önemli risk faktörlerinden biridir ve erken doğumların yaklaşık olarak %30-%40' ının nedenidir (8).

2.1.2. Fetal Membran Anatomisi

Fetal membranlar, amniyotik boşluk ve fetüsü çevreleyerek uterin kavitenin iç yüzeyini döşer, koryon ve amniyon olmak üzere iki tabakadan oluşur. Amniyon içte yer alır, amniyotik sıvı ile doğrudan temas halinde olan yarı saydam, elastik ve ince bir tabakadır. Dışta bulunan koryon ise opak ve daha kalın bir yapıda olup maternal desidua ile temas halinde olan tabakadır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kolajenden zengin hücre dışı matriks aracılığıyla bu iki tabaka sıkı şekilde birbirine bağlanır. İkinci trimesterden itibaren belirginleşen bu birleşme fetal membranın mekanik bütünlüğünü sağlar. Fetal membranlar, fetoplasental ve maternal kompartmanlar arasında fiziksel bir bariyer görevi görmesine ek olarak, inflamasyon, oksidatif stres ve doğumla ilişkili fizyolojik süreçlere karşı da biyolojik yanıt geliştirilmesinde rol oynar (9).

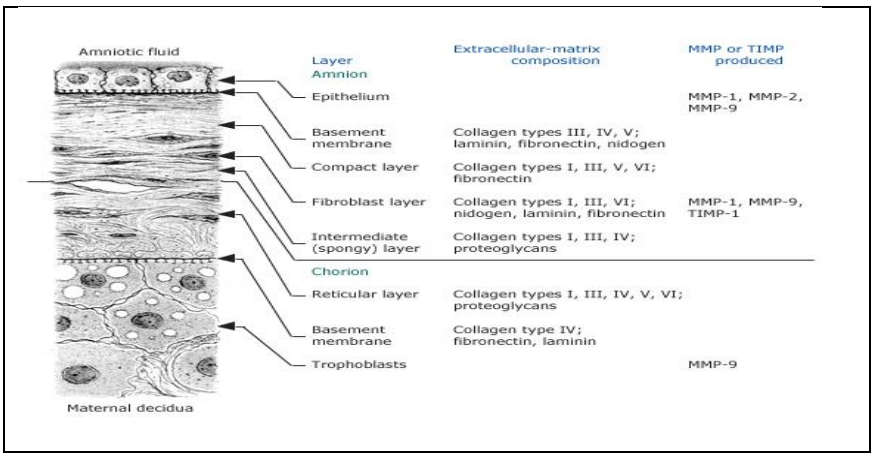
Term veya preterm membran rüptürünün yalnızca uterin kontraksiyonlar sonucu meydana gelen mekanik bir olay değil aksine histolojik ve biyokimyasal süreçlerle ilişkili bir membran zayıflaması sonucu gerçekleşir. Son dönemlerde yapılan araştırmalar, fetal membranların zayıflamasının temelinde amniyon membranında

Matriks Metalloproteinaz aktivasyonu sonucu apoptozun artması ve bunun da kollajen yeniden yapılanmasında rol oynadığını göstermektedir (10).

Gebeliğin ilerleyen evrelerinde hücre dışı matriks bileşenlerinde, hücresel apoptoz sürecinde ve kollajen tipi ile içeriğinde meydana gelen değişiklikler fetal membranın bütünlüğünü koruyan yapıların zayıflamasına yol açmaktadır. Özellikle iç servikal os bölgesinde membran yeniden yapılanmasının daha belirgin olarak gözlemlenmiştir. Trombin aracılığıyla MMP seviyelerinin artması ve MMP doku inhibitörlerinin (TIMP) azalması bu süreci tetiklenmektedir (10).

Bu süreçte farklı durumlarda farklı fizyopatolojik uyaranlar öne çıkar. Örneğin, plasental ablasyo trombin üretimini artırarak doğrudan amniyon bütünlüğünü zayıflatırken; intrauterin enfeksiyonlar, sitokin düzeylerinde artışa neden olarak koryodesidua yoluyla indirekt şekilde membran zayıflamasına yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, intrauterin basıncın artıran nedenler olan polihidramnios, ikiz gebelikte membran rüptürüne katkıda bulunmaktadır (11). Bu süreçlerin sonunda, proteaz ve kollajenaz aktivitesinin artması, MMP/TIMP dengesinin bozulması ve inflamatuar sitokin üretilmesi gibi mekanizmalarla PPROM gelişimine katkıda bulunmaktadır (12, 13).

Fetal membran rüptürü ile en yakından ilişkili enzimler MMP2 ve MMP9 olup, bu enzimler özellikle bazal membran kollajeni olan Tip 4 ve Tip 5 kollajenlerini parçalayarak amniyon epitelinin bütünlüğünü bozmakta ve viabilitesini azaltmaktadır. Genetik varyasyonlar ve çevresel faktörlerin, bu enzimlerin aktivite düzeylerindeki değişiklikleri etkilediği ve dolayısıyla PPROM riskini artırdığı belirlenmiştir (12, 13).



Şekil 2-1. İnsan fetal membranlarının yapısı

2.1.3. Etiyoloji

Preterm prelabor membran rüptürünün risk faktörlerinin değerlendirilmesi, doğum eylemi öncesi membran rüptürünün değerlendirilmesinde temel dayanak noktası olmalıdır. Membran rüptürünü önlemek için halen en iyi yöntem, neden olan risk faktörlerini tahmine etmek ve bunları önlemeye çalışmaktır (14). PPROM' un ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu düşünülen birden fazla klinik ve epidemiyolojik faktör vardır. Bunlardan bazıları daha önceki gebelikte mevcut PPROM öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, çoğul gebelik, polihidroamniyos, servikal yetmezlik, ikinci ve üçüncü trimester kanamaları, serklaj öyküsü ve antenatal travma gibi obstetrik komplikasyonlar, sigara ve yasal olarak kabul edilmeyen maddelerin kullanımı, beslenme bozuklukları gibi davranışsal faktörler, çevresel faktörler, düşük beden kitle indeksi, çinko ve askorbik asit eksikliği, bazı bağ doku hastalıkları, uterin anomaliler, plasenta dekolmanı, genetik yatkınlık, mevcut gebelikte veya bir önceki gebelikte preterm eylem öyküsü, servikal konizasyondur (15).

Bu faktörler maternal, fetal veya uteroplasental kaynaklı olarak ana başlıklar altında sınıflandırılabilir (Tablo 1) (16).

Tablo 1. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) için risk faktörleri

Spontan Preterm Prelabor Membran Rüptürü Risk Faktörleri
Maternal faktörler • Daha önceki gebelikte PROM öyküsü (tekrarlama riski %16-32, daha önce komplikasyonsuz doğum yapmış kadınlarda bu risk %4) • Gebelikte vajinal kanama • Kronik steroid tedavisi • Kollajen vasküler bozukluklar (Ehler-Danlos sendromu, sistemik lupus eritematozus vb.) • Karın travması • Preterm doğum • Sigara içmek • Yasadışı ilaç kullanımı • Anemi • Düşük vücut kitle indeksi (BMI<19,8 kg/m^2) • Bakır ve askorbik asitin beslenme eksiklikleri • Düşük sosyoekonomik durum
Uteroplasental faktörler • Uterin anomaliler (uterin septum gibi)

• Plasenta dekolmanı • Servikal yetmezlik • Servikal konizasyon öyküsü • 2. Trimesterde servikal kısalma (<2,5 cm) • Uterin aşırı gerilmeler (polihidramnios, çoğul gebelik) • Koryoamniyonit • Çoklu bimanuel vajinal muayeneler (steril spekulum veya transvajinal USG muayeneleri hariç
Fetal faktörler • Çoğul gebelik (erken PROM, ikiz gebeliklerin %7-10'unu komplike hale getirir.)

2.1.3.1. Etnisite ve sosyoekonomik durum: Preterm prelabor membran rüptürü tanısı alan hastalar arasında etnik farklılıklar olabileceği, özellikle siyahi hasta popülasyonlarında PPROM riskinin belirgin artacağı yönünde çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada aylık kazanç ve mesleklere gören yapılan analizlerde bu durumların PPROM için bir risk faktörü olmadığı ama sosyoekonomik durum ile PPROM arasında paralellik olduğunu göstermiştir (17).

2.1.3.2. Beslenme: Güncel literatür düşük vücut kitle indeksi, çinko, bakır ve C vitamini yetersizliği gibi kollajen yapısının bozulmasına yol açan beslenme bozukluklarının PPROM ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir (18). Fibriler kollajenin sağlamlığını sağlayan çapraz bağ oluşumunun ilk aşaması, lizin ve prolin bölgelerinde meydana gelen hidroksilasyondur. Bu aşamayı katalizleyen prolin hidroksilaz enzimi kofaktör olarak vitamin C'yi gerektirir. Hidroksilasyon sonrasında çapraz bağların oluşumundan sorumlu olan liziloksidaz enzimi ise bakır bağımlı bir enzimdir. Ancak, yaşam koşulları, sosyoekonomik statü ve beslenme yetersizliğine bağlı olarak gelişen ikincil bir faktör olduğundan, bu ilişkinin tartışmalı olduğu söylenebilir (19, 20).

2.1.3.3. Sigara: Sigara kullanmayan gebelerle karşılaştırıldığında, sigara kullanan gebelerde PPROM riski artış göstermektedir. Yapılan bir çalışma; yoğun sigara kullanımı (10 sigara/ gün) sonucu PPROM riskinin 32 gebelik haftasının altında olan gebelerde yaklaşık 2 kat, 28 gebelik haftasının altında olan gebelerde ise yaklaşık 5 kat artırdığını göstermiştir (21). Sigara; nikotin ile indüklenen vazokonstrüksiyon nedeniyle plasental membranları değişikliğe uğratır. Bu da villöz membran kalınlığında artış ve kapiller yatakta volüm azalması yapar. Aynı zamanda sigaraya bağlı meydana gelen oksidatif stres nitrik oksitin ve mitokondriyal reaktif oksijen radikallerinin plasental üretimini artırabilir. Nitrik oksitin süperoksit radikalleriyle reaksiyona girmesiyle meydana gelen peroksinitrit plasental membran fonksiyonlarına zarar verir (22).

2.1.3.4. Kötü obstetrik öykü: Önceki gebelikte preterm doğum veya PPROM öyküsünün bulunması, sonraki gebeliklerde PPROM gelişme olasılığını belirgin şekilde artıran etkenler arasındadır. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği'nin (ACOG) yayınladığı PPROM ile ilgili kılavuza göre, daha önce geçirilmiş PPROM öyküsü olan kadınlarda bu durumun tekrarlama riski %16-32 oranındayken, daha önce sorunsuz bir term doğum gerçekleştirmiş bireylerde PPROM görülme oranı yaklaşık %4'tür. Bu nedenle, geçmişinde PPROM öyküsü olan gebelerde, bu veriler ışığında bilgilendirme yapılması ve gebelik boyunca dikkatli bir klinik izlem stratejisinin benimsenmesi önemli hale gelmektedir. Koruyucu yaklaşımlar gerekli durumlarda değerlendirilmelidir (16).

2.1.3.5. Vajinal kanama: Desidual kanamalar, tekrarlayan uteroplasental vasküler patolojik hadiselerin sonucu olarak meydana gelir ve erken doğum, dekolman plasenta ve PPROM gibi klinik durumlarla ilişkilidir (23). Gebelik süresince herhangi bir trimesterde meydana gelen vajinal kanamaların PPROM ile ilişki olduğu bilinmektedir (24). 1. Trimesterde meydana gelen vajinal kanamaları araştıran bir çalışmada, vajinal kanamanın PPROM riskini 12 kat ve preterm doğum riskini ise 10,8 kat artırdığı bulunmuştur (25). Öte yandan gebeliğin 2. Trimesteri ve sonrasında meydana gelen plasental dekolman, plasenta previa gibi sebepler ekarte edildikten sonra idiyopatik vajinal kanama olarak değerlendirilen kanamaların PPROM riskini 3.4 kata kadar arttığı bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle nedeni belirlenemeyen vajinal kanamaların PPROM açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymaktadır (26).

2.1.3.6. Geçirilmiş küretaj öyküsü: Geçirilmiş küretaj öyküsünün PPROM için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, uterin kaviteye yönelik geçirilmiş mevcut gebelik öncesi cerrahi girişimlerin, endometrial yapının bütünlüğünü bozarak desidual reaksiyonda zayıflamaya yol açabileceği ve bu da fetal membranların implantasyon bölgesindeki hassasiyetini artırabileceğini öne sürmektedir. Choudhary ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışma, küretaj öyküsü bulunan kadınlarda PPROM gelişme olasılığının, küretaj öyküsü olmayanlara kıyasla yaklaşık 3,06 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu risk artışı, yapılan küretajın sayısı yada tipinden bağımsız olarak gerçekleşir (27).

2.1.3.7. Uterus aşırı gerilmesi ve çoğul gebelikler: Uterusun aşırı gerilmesine neden olan çoğul gebelik ve polihidroamniyos gibi durumlar EMR riskinin artışı ile ilişkilidir. Fetal membranlar mekanik olarak gerilmesi sonucunda amniyonda PGE2, IL-1 ve IL-6 üretimi artar. PGE2, MMP ekspresyonunu artırıp, kollajen sentezini azaltır. IL-6 hem nötrofiller için kemotaktik etki gösterir hem de kollajenaz aktivitesinin stimüle eder (28). Yapılan bir çalışmada PPROM oranı ikiz gebeliklerde %7.4 iken kontrol grubu olan tekil gebeliklerde %3.7 olarak tespit edilmiştir (29). Ayrıca doğuma kadar geçen latent süre ikiz gebeliklerde büyük ölçüde daha kısadır (30).

2.1.3.8. Seksüel aktivite: Gebelik sırasında koitus ve orgazmın PPROM üzerine etkileri halen net olarak anlaşılamamıştır. Daha önceki veriler, cinsel aktivite ve PPROM arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ancak 2023 yılında Japonya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmada, gebelikte cinsel aktivite sıklığı ile erken doğum riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Haftada bir veya daha sık koitus yaşayan kadınlarda preterm doğum oranında belirgin artış gözlenmiştir (31). Bu çalışma, gebeliğin özellikle son dönemlerinde cinsel aktivitenin inflamatuar sistemleri uyararak fetal membran direncini de etkileyebileceği olasılığını düşündürmektedir.

2.1.3.9. Genital enfeksiyonlar: Enfeksiyonun PPROM nedenleri arasında öne çıkan en önemli etkenlerden biridir. Yapılan çalışmalar PPROM oluşumu ile intraamniyotik enfeksiyon arasında güçlü bir ilişkiyi ortaya koymuştur (1). Gebelik esnasında geçirilen enfeksiyonlar membranın zayıflatır ve zayıflayan membranın rüptüre olma olasılığı artar. PPROM tanısı alan gebelerin çoğunda amniyon sıvısında patojen mikroorganizmaların varlığı gösterilmiştir. Bunlar arasında ise en çok öne çıkan mikroorganizmalar sırasıyla; B Grubu Streptokoklar (GBS), Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, Mycoplasmalar ve Bacteroides türleridir (32). Genital bölgede kolonize olan bu mikroorganizmalar, prostaglandin üretimini tetikler ve bu da fosfolipaz üreterek uterus kasılmalarının başlamasına yol açabilir. Fetal membranların bu bakteriyel invazyona karşı gösterdiği immün yanıt fetal membranların zayıflamasına neden olur ve PPROM ile sonuçlanabilen enflamatuvar mediyatörlerin üretimine tetikler. PPROM tanısı alan gebelerin amniyotik sıvısında patojen mikroorganizmaları, PPROM tanılı gebelerdeki koryoamniyonit oranı, PPROM olmadan preterm doğum yapanlara göre belirgin şekilde daha yüksektir (33).

2.1.4. Klinik Seyir

Preterm prelabor membran rüptürü olgularında doğumun zamanı, genellikle membran rüptüründen sonraki ilk günlerde gerçekleşmektedir. 34. Gebelik haftasından önce PPROM tanısı alan gebelerin büyük çoğunluğunda doğum ilk bir hafta içerisinde meydana gelir. Bu süre; gebelik haftası, amniyotik sıvı hacmi, enfeksiyon varlığı ve servikal açıklık gibi pek çok faktöre bağımlıdır (34).

Oligohidramnios, PPROM sonrası latent dönemin kısalmasıyla ilişkili en önemli parametrelerden biridir. Amniyotik sıvı miktarının azalması; membranların yeniden yapılanma kapasitesini sınırlar, intrauterin ortamda enfeksiyon riskini artırır ve doğum sürecini hızlandırır. Bu nedenle oligohidramnios saptanan olgularda genellikle doğum daha erken gerçekleşmektedir (34, 35). Yine de oligohidramnios varlığının PPROM tanısı koymak için tek başına yeterli olmadığı unutulmamalıdır.

Preterm prelabor membran rüptürü yönetiminde önceliğimiz, enfeksiyon ve diğer komplikasyonların önüne geçerek prematüritenin olumsuz etkilerini azaltmaktır. Bu bağlamda uygulanan konservatif yaklaşımın asıl hedefi; antibiyotik tedavisi ve antenatal kortikosteroid uygulaması ile doğum zamanını geciktirmek ve neonatal morbiditeyi

azaltmaktır. Özellikle antibiyotik kullanımı ile latent süreyi uzaması ve neonatal sepsis oranlarını azalması ile ilgili çeşitli randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur (36).

2.1.5. Klinik Bulgular, Anamnez ve Tanı

Preterm prelabor membran rüptürü tanısı, ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve belirli laboratuvar testleri ile konur. Hastalar genellikle bir süredir devam eden bir sızıntı veya aniden sıvı boşalması yaşadıklarını ifade eder. Kasılma varlığı, vajinal kanama öyküsü ve ateş mutlaka sorgulanmalıdır. Bu bilgiler, hem hastanın tahmini doğum tarihinin doğrulanmasında hemde uygulanacak tedavi sürecini yönlendirmesi açısından büyük önem taşır (37).

Preterm prelabor membran rüptürü şüphesi bulunan ve oligohidramnios bulgusu saptanan olgularda tanı doğrulanmalıdır. Ayırıcı tanı yapılırken, idrar kaçırma, fizyolojik vajinal akıntıda değişiklik olup olmadığı, mukus tıkacı, vajinal ve servikal enfeksiyonlar, semen varlığı ve vajinal duş uygulaması gibi diğer sıvı kaynakları mutlaka değerlendirilmelidir (38).

Aktif doğum eyleminde olmadığı düşünülen gebelerde steril bir spekulum kullanılarak serviks ve vajina muayenesi yapılmalıdır. Servikal os' tan amniyotik sıvı sızışının direkt olarak görülmesi veya posterior forninkste meydana gelen birikme PPROM'un kesin tanısını koydurur. Amniyotik sıvı hemen görünmüyorsa, basınç artışı sağlayarak servikal os' tan amniyotik sıvı sızıntısına neden olmak için öksürmesi valsalva manevrası istenerek spekulum muayenesi ile değerlendirilir. Aynı zamanda bu muayene ile efasman ve servikal dilatasyonu, servisit, kordon prolapsusunu ya da fetusun prezante olan kısmını değerlendirilebilir. Muayene esnasında endoservikal kültür de alınabilir. PPROM tanısı alan hastalarda dijital muayene tanıya yardımcı olmadığı gibi aynı zamanda enfeksiyon riskini de artırır bu nedenle kaçınmak gerekir. Yapılan bir çalışmada dijital servikal muayenesi olan kadınların membran rüptürü olduğu andan doğuma kadar geçen süre, dijital muayene yapılmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha kısa (3-5 gün) olarak gözlenmiştir (16, 39).

2.1.5.1. Ultrasonografi: Ultrasonografi, PPROM tanısını destekleyen ve fetal sonuçları öngörmede kullanılabilen parametrelerden biridir. Yine de PPROM için tanısal değildir. Bazı hastalarda tanı anında oligohidramnios izlenir. PPROM'lu gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada gebelerin %46,9'unda düşük MVP (tek vertikal cep ölçümü), %67,2' sinde ise düşük AFİ (amniyotik sıvı indeksi) izlenmiştir. Oligohidroamniyosun olmaması ise tek başına tanıyı ekarte etmekte yetersizdir. PPROM tanısı alan bir hastada oligohidramnios (en derin tek vertikal cep<2 cm olması) veya anhidramnios görülmesi halinde neonatal sonuçları daha kötü yönde seyreder. Özellikle makat veya transvers fetal prezantasyonlarlarda meydana gelen PPROM vakalarında anhidramnios daha sık karşımıza çıkar (40).

2.1.5.2. Laboratuvar testleri: Preterm prelabor membran rüptürü tanısının konulması için altın standart bir yöntem belirlenememiştir. Mevcut tanısal yöntemler ise kesin sonuçlar vermemektedir. Bu sınırlamalar, daha hassas ve özgül biyokimyasal belirteçlere dayalı testlerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu testlerde kullanılan belirteçler arasında alfa-fetoprotein (AFP), vajinal sekresyondaki prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), fetal fibronektin ve β-hCG bulunmaktadır. Ancak AFP ve prolaktin, PPROM tanısı alan ve almayan gebeler arasında anlamlı bir fark göstermediği için tanısal açıdan sınırlı olarak değerlendirilmiştir. IGFBP-1 testinin tanısal performansı, yapılan çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile bildirilmiştir. Ramsauer ve arkadaşlarının çalışmasında, PPROM tanısında IGFBP-1 testinin duyarlılığı %91,7, özgüllüğü %87,5, pozitif prediktif değeri %97,5 ve negatif prediktif değeri %66,7 olarak bulunmuştur. Bu veriler, testin yüksek pozitif prediktif değeri sayesinde pozitif olguların tanısında güvenilir olduğunu, ancak negatif prediktif değerinin sınırlı olması nedeniyle tek başına dışlama amacıyla kullanılmaması gerektiğini göstermektedir (41). Tüm bu bilgiler ışığında, son yıllarda öne çıkan en önemli alternatif, plasental alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) tayinidir. AmniSure® testi olarak bilinen bu test PAMG-1'in immünokromatografik yöntemlerle saptanmasına dayanır ve daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile klasik yöntemlerin ötesinde tanısal doğruluk sağlayabileceği düşünülmektedir (42).

2.1.5.2.1. PAMG-1 (AmniSure®): AmniSure® testi, immünokromatografik prensiple çalışan hızlı bir tanı yöntemidir ve vajinal sıvıda bulunan plasental alfa mikroglobulin-1 (PAMG-1) proteininin varlığını tespit etmeye yönelik geliştirilmiştir. Bu protein, desidua kaynaklıdır ve amniyotik sıvıya özgü biyobelirteçlerden biridir. Test uygulaması, klinik muayene sırasında steril bir çubuğun vajinaya bir dakika süreyle yerleştirilmesiyle başlar. Ardından çubuk, PAMG-1 proteini için çözücü içeren bir tüpe aktarılır ve test çubuğu aynı tüpe daldırılarak sonuç elde edilir. Test sonucu genellikle 5 ila 10 dakika içerisinde okunur. Görüntülenen tek çizgi sonucu negatif olarak kabul edilirken, iki çizgi pozitif yani amniyotik sıvının varlığını doğrular. Hiçbir çizgi gözlenmemesi durumunda ise test geçersiz sayılır. Testin önemli avantajlarından biri, vajinal sıvıya karışan az miktardaki kan veya semen varlığından etkilenmemesidir. alışmada, AmniSure® testinin duyarlılığı %94,4, özgüllüğü %98,6, pozitif prediktif değeri %96,2 ve negatif prediktif değeri %98,0 olarak bulunmuştur (42, 43).

2.1.5.2.2. IGFBP-1 (Actim PROM®): İnsülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), plasental protein 12 olarak da adlandırılır ve gebelikte özellikle plasenta ile desidual hücreler tarafından sentezlenir. Amniyotik sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunan bu protein, ancak fetal membran bütünlüğü bozulduğunda vajinal sekresyonlarda tespit edilebilir hale gelir. Bu biyolojik temele dayanarak geliştirilen Actim PROM® testi, IGFBP-1'i tespit eden immünokromatografik çubuk bazlı bir tanı aracıdır. Vajinal enfeksiyonlar ile düşük miktardaki kan, idrar ve meni kontaminasyonunun sonuç üzerinde anlamlı bir etkisinin olmaması testin önemli avantajlarındandır. Bir Avrupa kohortunda yapılan çalışmada, Actim PROM® testinin duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %94,4, pozitif prediktif değeri ise %92,0 olarak bildirilmiştir. Testin, membran rüptürünü takiben kısa süre içinde uygulanması, tanı doğruluğunu artırmakta ve uygun obstetrik yaklaşımın zamanında belirlenmesine katkı sağlamaktadır (43).

2.1.5.2.3. Plasental protein 12 ve alfa-fetoprotein (ROM Plus®): İmmünokromatografik temelli bir hızlı tanı testi olan ROM Plus®**,** amniyotik sıvı sızıntısını belirlemek amacıyla tasarlanmıştır. Bu test, amniyotik sıvıda yüksek düzeyde bulunan iki önemli biyobelirteç olan insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1 veya PP12) ve alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerini saptamak üzere monoklonal ve poliklonal antikor kombinasyonlarını kullanır. Çift hedefli yaklaşım sayesinde, testin doğruluğunu ve klinik güvenilirliğini artar. Testin uygulanışı: steril bir çubuk vajinal kanala yaklaşık 15 saniye süreyle yerleştirilir ve ardından çubuk seyreltici içeren kendi solüsyonuna aktarılır. Elde edilen örnek, test cihazında değerlendirilir. ROM Plus® testinin önemli avantajlarından biri, örnekte az miktarda kan bulunmasının test performansını anlamlı şekilde etkilememesidir. Bu özelliği, diğer bazı testlerde görülebilecek yalancı pozitiflik riskini azaltır (44).

2.1.5.2.4. Fern testi: Fern testi, membran rüptürünü belirlemede kullanılan geleneksel yöntemlerden biridir; ancak günümüzde birtakım yeni güvenilir tanı testlerinin geliştirilmesiyle birlikte klinik kullanımı giderek azalmıştır. Testin temel çalışma prensibi, arka forniksten alınan sıvının lam üzerine yayılıp kurutulmasının ardından, mikroskop altında eğrelti otu desenine benzer kristallenme paternlerinin gözlemlenmesidir. Testin doğruluğu, birtakım çevresel ve biyolojik etkenlerden etkilenebilir. Mesela lam üzerinde yaklaşık 10 dakika kurutulması gereklidir; olması gerekenden daha kısa veya uzun süreli yapılan kuruma, kristallenmenin bozulmasına ve yanlış sonuçlara yol açabilir. Servikal mukusla karışan örnekler, testte yalancı pozitiflik oluşturabilir. Ayrıca, sürüntü kalitesinin yetersiz olması, hormonal etkilerle değişmiş servikal mukus ya da yoğun vajinal sekresyonlar da testi yanıltabilir. Kan kontaminasyonu da testin performansını etkileyebilir. Özellikle kan ve amniyotik sıvı eşit miktarda bulunduğunda sonuç geçersizleşebilirken, az miktarda kan varlığı testi genellikle bozmaz. Tüm bu nedenlerle, fern testi yerine günümüzde daha özgül ve duyarlı biyobelirteç testleri tercih edilmektedir (35).

2.1.5.2.5. Nitrazin testi: Nitrazin testi, vajinal sıvının pH düzeyini ölçerek amniyotik sıvı varlığını değerlendirmeyi amaçlar. Vajinanın normal pH' sı 3.8–4.2 arasında iken, amniyotik sıvı daha alkalidir ve pH düzeyi genellikle 7.0–7.3 arasındadır. İdrarın ph düzeyi ise <6.0' dır. pH değeri 6.5'in üzerinde olduğunda nitrazin kağıdı maviye döner ve bu durum membran rüptürünü düşündürebilir. Ancak testin güvenilirliği sınırlıdır. İdrar semen vajinal enfeksiyonlar veya kan varlığında yanlış pozitiflik görülebilir. Aralıklı sızıntı olması ya da amniyotik sıvının vajinal sekresyonlarla seyrelmesi halinde ise yalancı negatif sonuçlar verir. Bu nedenle nitrazin testi diğer tanı yöntemleri ile kullanılmalıdır (45, 46).

2.1.6. PPROM' da Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Preterm prematüre membran rüptürü tanısı alan hastalar için en önemli klinik gösterge membran rüptürünün gerçekleştiği gebelik haftasıdır. Maternal ve fetal komplikasyon riski gebelik haftasının azaldıkça daha da artar. En önemli ve en sık görülen fetomaternal komplikasyon enfeksiyondur. Membran rüptüründen doğuma kadar geçen bekleme süresi uzadıkça enfeksiyon riski daha da artar. Enfeksiyonu takiben karşılaştığımız diğer komplikasyonlar; preterm doğum-prematürite, fetal distres, kord prolapsusu, oligohidroamniyosa bağlı fetüste meydana gelen meydana gelen ekstremite deformiteleri ve pulmoner hipoplazi, fetal veya yenidoğan ölümdür. Bu durumlar göz önüne olarak yönetim fetal, maternal ve yenidoğan açısından riskleri değerlendirilerek hasta bazlı planlanmalıdır (1).

2.1.7. PPROM Klinik Yönetimi

Preterm prematüre membran rüptürü yönetiminin asıl amacı, fetal büyüme ve olgunlaşmaya zaman kazandırmak amacıyla acil doğum ile konservatif yaklaşım kararı arasında, maternal, fetal ve neonatal risk-fayda dengesini doğru şekilde değerlendirmektir. İntrauterin enfeksiyon riskinin arttığı ve latent dönemin uzatılmasının neonatal sonuçlara anlamlı katkı sağlamayacağı düşünüldüğü hallerde erken doğum bir seçenek haline gelebilir. Buna karşılık, enfeksiyon riskinin düşük olduğu ve ileri gebelik haftasında bulunan hastalarda, latent dönemi uzatmanın ilave bir risk oluşturmadığı düşünülür ve konservatif takip tercih edilebilir. Fetal ve neonatal riskle, gebelik haftasına göre değişkenlik gösterdiğinden, her vaka için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım tercih edilmelidir. Özellikle previable PPROM

olgularında, maternal mortalite ve morbidite riskleri dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır (47).

2.1.7.1. Antepartum yönetim: Preterm prematüre membran rüptürü olgularında tedavi sürecinin en kritik aşamasını, doğum indüksiyonu veya ekspektan yönetim stratejisinin tercih edilmesi arasında uygun kararın verilmesi oluşturmaktadır. Hastanın yönetimi sırasında; gebelik haftası, aktif doğum eylemi belirtilerinin varlığı, servikal olgunluk durumu, maternal ve fetal enfeksiyon bulguları, fetal iyilik hali, fetal prezantasyon, fetal akciğer maturasyonu beklentisi ve yeterli donanıma sahip bir yenidoğan yoğun bakım ünitesine erişim gibi çok sayıda klinik parametrenin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle 34. Gebelik haftasının altında bulunan olgularda, bekleme süresinin mümkün olduğu kadar uzatılması, gestasyonel yaş ilerledikçe neonatal mortalite ve morbidite oranlarında belirgin bir azalma sağladığı için kritik bir öneme sahiptir. Mevcut literatürde, latent dönemin uzatılmasının prematür doğuma bağlı komplikasyonları azalttığı ve neonatal prognozu iyileştirdiği çok merkezli çalışmalarla desteklenmiştir. Bu nedenle, her hasta için kişiselleştirilmiş bir yönetim planı oluşturulmalı ve risk-fayda dengesinin dikkatle analiz edilmelidir (32, 48).

Ekspektan yönetim planlanan PPROM olgularında, dekolman, fetal malprezentasyon veya fetal distres gibi akut obstetrik komplikasyonların her an gelişebileceği göz önünde bulundurularak, hastaların acil doğuma hızlı şekilde müdahale edilebilecek donanıma sahip merkezlerde izlenmesi tavsiye edilmektedir. Yüksek neonatal mortalite ve morbidite riski nedeniyle, izlem yapılan sağlık kuruluşunda ileri düzey bir yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve etkin neonatal resüsitasyon kapasitesinin bulunması şarttır. Viable PPROM olgularında akut komplikasyon riski yüksek olduğundan, ayaktan tedavi yönetimi önerilmemekte, hastaların hastane ortamında sürekli monitörizasyon altında tutulmaları gerektiği vurgulanmaktadır (49).

Ekspektan yönetimin tercih edildiği 34 haftanın altındaki olgularda; intrauterin enfeksiyon, dekolman, kord prolapsusu ve kord basısı gibi fetal iyilik halini tehdit edebilecek komplikasyonlar açısından yakın monitörize takip büyük önem taşımaktadır.

Doğum zamanlamasına ilişkin çeşitli öneriler mevcut olmakla birlikte, ACOG, 37. Gebelik haftasına ulaşan tüm PPROM olgularında doğumun gerçekleştirilmesini önermekte; 34–36^{0-6} haftalar arasında ise maternal ve neonatal prematürite riskleri

arasındaki denge değerlendirilerek ekspektan yönetimin sürdürülebileceğini ifade etmektedir. Ayrıca, 34. Gebelik haftasının altında ekspektan yaklaşımın tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (16).

Tablo 2. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) klinik yönetimi

Antenatal Testleri Normal Olan Membran Rüptürü Olgularının Gestasyonel Yaş Kategorilerine Göre Yönetimi
Term (37^0 hafta ve üzeri) • GBS profilaksisi • İntraamniyotik enfeksiyon varlığında tedavi • Doğum kararı (uygunluk ve endikasyon durumuna göre doğum indüksiyonu ya da sezaryen)
Geç preterm (34^0 – 36^6 haftalar arası) • Ekspektan yönetim ya da doğum kararı (uygunluk ve endikasyon durumuna göre doğum indüksiyonu ya da sezaryen) • Tek kür kortikosteroid uygulaması (Daha önce steroid almamış, uygulamayı takip eden ilk 24 saatte doğum beklenmeyip sonraki 7 gün içerisinde doğumun planlandığı, koryoamniyonit bulgusunun olmadığı olgular) * • GBS taraması ve profilaksi • İntraamniyotik enfeksiyon varlığında tedavi (ve doğum kararı)
Preterm (24^0 – 33^6 haftalar arası) • Ekspektan yönetim • Latensiyi uzatmak için kontrendikasyon olmaması halinde antibiyoterapi • Tek kür kortikosteroid uygulaması (rescue doz ya da kür uygulanmayacaksa) • İntraamniyotik enfeksiyon varlığında tedavi (ve doğum kararı) • Başvuru esnasında GBS profilaksi yönetimi için GBS kültürü için vajinal-rektal örnek alınması • 32 +0 haftadan önce doğumun beklendiği olgular için kontrendikasyon olmaması halinde nöroproteksiyon amaçlı magnezyum sülfat**
Periviable (23-24 haftadan küçük gebelikler) *** • Hastaya Neonatoloji ve Maternal fetal tıp uzmanlarınca danışmanlık verilmesi • Ekspektan yönetim ya da doğum indüksiyonu • 20.haftadan itibaren antibiyotik uygulaması düşünülebilir • Viabilite sınırından önce GBS profilaksisi önerilmez**** • Viabilite sınırından önce Kortikosteroid uygulaması önerilmez**** • Viabilite sınırından önce tokolitik önerilmez**** • Viabilite sınırından önce nöroproteksiyon amaçlı magnezyum sülfat önerilmez**

Kısaltmalar: GBS: Grup B Streptokok
*Steroide zaman kazandırmak için doğum geciktirilmemelidir, steroidler acil sezaryen ile doğum öncesi kullanılmamalıdır.
**Büyük çalışmalardan birine göre nöroproteksiyon amaçlı magnezyum sülfat
***Doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve cinsiyet kombinasyonu, hayatta kalma şansını en iyi şekilde belirler ve bireysel durumlarda dikkate alınır.
**** 23^0 gebelik haftası öncesi düşünülebilir.

2.1.7.2. Antenatal kortikosteroid uygulanması: Preterm prematüre membran rüptürü ile başvuran 23^{+0}–33^{+6} gebelik haftaları arasında olan hastalarda antenatal kortikosteroid tedavisinin, neonatal klinik sonuçlar üzerinde belirgin düzeyde iyileştirici etkiler sağladığı çeşitli meta-analizlerle gösterilmiştir. Uygulanan tedavinin, yenidoğan mortalitesi ile respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (IVH), nekrotizan enterokolit (NEK), oksijen ihtiyacı ve solunum desteği süresi gibi morbidite ölçütlerini %30 ila %60 oranında azalttığı bildirilmektedir. Bu kazanımların ayrıca, maternal ya da neonatal enfeksiyon oranlarını da arttırmadığı bilinmektedir (50, 51).

Antenatal kortikosteroid uygulama protokolü genellikle 24 saat arayla 12 mg intramüsküler iki doz betametazon ya da 12 saat arayla 6 mg intramüsküler dört doz deksametazon şeklinde gerçekleştirilmektedir (16).

Gebelik haftası 34^{+0}–36^{+6} aralığında olup PPROM tanısıyla takip edilen, daha önce kortikosteroid almamış ve doğumun ilk 24 saat içerisinde beklenmediği, ancak 7 gün içinde gerçekleşme olasılığı bulunan olgularda antenatal steroid tedavisi önerilmektedir (16).

Gebelik haftası 34 haftanın altında olan olgularda, daha önce antenatal kortikosteroid uygulanmış ve üzerinden 14 günden fazla geçmişse, ayrıca doğumun önümüzdeki 7 gün içinde gerçekleşmesi öngörülüyorsa, kurtarma dozu şeklinde ikinci bir kortikosteroid kürü uygulanması gündeme gelebilir (16).

Bununla birlikte, 22. Haftada PPROM saptanan gebelerde, doğumun yakın zamanda olacağı öngörülüyorsa ve aile multidisipliner danışmanlık (maternal-fetal tıp ve neonatoloji uzmanlarıyla) sonrasında aktif yenidoğan müdahalesini kabul etmişse, antenatal kortikosteroid verilmesi düşünülebilir (52).

2.1.7.3. Profilaktik antibiyotik kullanımı: Preterm prematüre membran rüptürü tanısı almış, 20. Gebelik haftasını geçmiş tüm olgularda, latent sürenin uzatılması ve intrauterin enfeksiyonların önlenmesi amacıyla kültür sonuçları beklenmeden antibiyotik profilaksisine başlanması önerilmektedir (16). Antibiyotik tedavisinin, maternal-fetal enfeksiyon oranlarını azalttığı, gebeliği uzattığı ve prematüriteye bağlı neonatal morbiditeyi düşürdüğü bilinmektedir (53, 54).

Grup B Streptokok (GBS) kolonizasyon durumu bilinmeyen gebelerde doğum eylemi başlamışsa, 37. Haftadan önceki doğumlar GBS açısından yüksek riskli kabul

edilir ve bu durumda, intrapartum GBS profilaksisi uygulanması önerilmektedir (16). Ekspektan yönetim altındaki hastalarda, GBS kültürü için vajinal ve rektal örnekler alındıktan sonra, sonuçlara göre uygun antibiyotik rejimi başlanmalıdır.

En yaygın kullanılan antibiyotik protokolü; tek doz oral azitromisin (1 g) ile, ilk 48 saat boyunca 6 saatte bir uygulanan 2 g intravenöz ampisilinden oluşur. Bu tedavi, oral ampisilin ile toplamda 7 güne tamamlanır (54). Ampisilin ve amoksisilin başta GBS olmak üzere pek çok aerobik gram-negatif basili ve bazı anaerob bakterileri hedef alırken, azitromisin Ureaplasma urealyticum ve Chlamydia trachomatis gibi intraamniyotik enfeksiyon etkenlerine karşı da etkilidir (55).

Alternatif rejim olarak, ilk 48 saat boyunca intravenöz ampisilin (6 saatte bir 2 g) ve eritromisin (6 saatte bir 250 mg), ardından oral amoksisilin (8 saatte bir 250 mg) ve eritromisin (8 saatte bir 333 mg) kombinasyonu uygulanabilir. Ancak eritromisinin tolere edilemediği veya bulunamadığı durumlarda, tek doz oral 1 g azitromisin etkili ve güvenilir bir alternatif olarak önerilmektedir (56).

Azitromisin ve eritromisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, latent sürenin uzaması, neonatal sağkalım, sepsis ve solunum sıkıntısı sendromu gibi sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, azitromisin; daha düşük gastrointestinal yan etki profili, maliyet etkinliği ve uygulanabilirlik avantajları nedeniyle pratikte öncelikle tercih edilmektedir (56, 57).

Buna karşın, amoksisilin-klavulanik asit içeren antibiyotik rejimlerinin nekrotizan enterokolit (NEK) riskini artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu kombinasyon PPROM yönetiminde önerilmemektedir (53).

2.1.7.4. Tokoliz endikasyonları: Preterm prematüre membran rüptürü tanılı gebeliklerde tokolitik ajanların kullanımı uzun süredir tartışmalı bir konudur. Literatürde bu tedaviyi doğrudan destekleyen ya da kesin biçimde reddeden yeterli düzeyde yüksek kaliteli veri henüz bulunmamaktadır (58).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir anket çalışmasında, maternal-fetal tıp uzmanlarının tokolitik ajanlara ilişkin klinik yaklaşımlarının oldukça değişken olduğu, kararların çoğunlukla sezgiye ve bireysel yaklaşım farklılıklarına dayandığı gösterilmiştir (59).

Literatürde, 34. Gebelik haftasından küçük olgularda tokolitik kullanımının doğumun ilk 48 saat içinde gerçekleşmesini geciktirebildiği ve latent süreyi uzattığı öne süren bazı çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bu kazanımlar artmış koryoamniyonit riski gibi bazı potansiyel risklerle birlikte değerlendirilmek zorundadır. Tokolitik ajanların antenatal kortikosteroid ve antibiyotiklerle kombinasyonunun etkinliğine dair yeterli randomize kontrollü veri bulunmamaktadır. Literatürde gebelik süresinde uzama sağlansa da bu sürenin intrauterin enfeksiyon riskini artırabileceği, dolayısıyla maternal ya da perinatal yararın net olmadığı bildirilmektedir (58-60).evet

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzları, 34^{+0}–36^{+6} hafta aralığındaki PPROM olgularında tokolitik tedavi kullanımını önermemektedir (16). Ancak daha erken gestasyonel haftalarda, özellikle antenatal kortikosteroidlerin tam etkisinin görülebilmesi için gereken 48 saatin kazanılması amacıyla kısa süreli tokolitik tedavi uygulanabilir. Bu tür bir yaklaşım sadece dikkatli klinik değerlendirme sonrasında, enfeksiyon veya plasental dekolman riski olmayan olgularda düşünülmelidir (61).

Tokolitik ajanların kullanım süresi 48 saatle sınırlı tutulmalı, bu sürenin ötesinde kullanımı önerilmemelidir (16).

2.1.7.5. Doğum zamanının belirlenmesi ve doğum şekli: PPROM vakalarında doğum zamanı; maternal enfeksiyon, fetal iyilik hali ve gebelik yaşı göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Klinik koryoamniyonit, plasenta dekolmanı ve fetal distres bulguları, doğumun kesin endikasyonu kabul edilir ve bu durumlarda doğum ertelenmemelidir. Bu komplikasyonlar bulunmayan olgularda, doğum zamanlaması prematüriteye bağlı riskler ile intrauterin bekletmenin getireceği enfeksiyon riski arasında denge kurularak planlanmalıdır. ACOG, 34. Gebelik haftasından önce PPROM gelişen gebelerde, 34. Haftada doğumun gerçekleştirilmesini önermektedir. Bu süreçte maternal enfeksiyon belirtilerinin ve fetal sağlık durumunun yakından izlenebilmesi adına hastane yatışı önerilir (16).

Gebelik haftası 34-37 arasında olan PPROM olgularında ise doğum zamanı için kesin bir yaklaşım birliği bulunmamaktadır. Bu döneme ilişkin yapılan PPROMEXIL-2 çalışması, hemen doğum ile ekspektan yaklaşım arasında respiratuvar morbidite, neonatal sepsis ve sepsis açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Ancak doğumun 37. Haftadan önce planlanması önerilmektedir (62).

Ayrıca, yapılan bir çalışma da benzer şekilde, komplikasyonsuz olgularda düzenli izlem sağlanabildiği sürece gebeliğin 36–37. Haftaya kadar sürdürülebileceğini, ancak bu süreçte enfeksiyon gelişiminin dikkatle izlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (63).

Doğum şekli açısından herhangi bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum tercih edilmelidir. Doğum indüksiyonu kararı verilen olgularda oksitosin ve gerekirse prostaglandin kullanımı uygundur. Sezaryen doğum ise yalnızca tıbbi bir gereklilik söz konusuysa uygulanmalıdır (64).

2.1.7.6. Koryoamniyonit: Koryoamniyonit, genellikle doğum eylemi sırasında veya membranların rüptüründen sonra gelişen, amniyon ve koryon membranlarının, plasentanın ve sıklıkla amniyotik sıvının bakteriyel enfeksiyonudur. En sık patogenez mekanizması, alt genital traktustaki mikroorganizmaların asendan yolla intrauterin boşluğa ulaşmasıdır. Term gebeliklerde en yaygın etkenler Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, anaerob bakteriler ve grup B streptokoklardır. Erken membran rüptürü ve uzamış doğum eylemi enfeksiyon riskini belirgin şekilde artırır. Enfeksiyon sürecinde maternal immün yanıt, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-α) salınımı ile tetiklenir ve bu durum fetal inflamatuvar yanıt sendromuna (FIRS) yol açabilir (65, 66).

Klinik tanı, genellikle maternal ateşin yanı sıra fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu amniyotik sıvı ve maternal lökositoz gibi bulguların kombinasyonuna dayanır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle term gebeliklerde, ateşin tek başına her zaman enfeksiyon göstergesi olmayabileceğini, epidural analjezi gibi durumların da ateş artışına yol açabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle "klinik koryoamniyonit" tanısı, ≥38 °C maternal ateş ile birlikte en az bir ek klinik veya laboratuvar bulgunun varlığında konulmalıdır. Amniyotik sıvıda IL-6 veya MMP-8 düzeylerinin ölçülmesi, tanıda ek biyokimyasal doğrulama sağlayabilir ancak rutin klinik kullanımda sınırlı kalmaktadır (65, 66).

Koryoamniyonit Tanı Kriterleri (65-67);

- Kesin Tanı: Amniyotik sıvıda mikroorganizma gösterilmesi (kültür, Gram boyası veya PCR) veya histopatolojik olarak koryoamniyonit saptanması.
- Klinik Tanı:

- Maternal ateş ≥39.0 °C veya
- Maternal ateş 38.0–38.9 °C + aşağıdakilerden en az biri:
  - Fetal taşikardi (>160 atım/dk, ≥10 dakika süreyle)
  - Maternal lökositoz (>15.000/mm³, başka neden yokken)
  - Pürülan/kötü kokulu amniyotik sıvı
  - Uterin hassasiyet

- Olası Tanı: Tek başına 38.0–38.9 °C maternal ateş, başka neden bulunamadığında.

Tedavide temel prensip, uygun spektrumlu antibiyotik tedavisinin derhal başlanması ve doğumun gerçekleştirilmesidir. Ampisilin ve gentamisin kombinasyonu ilk basamakta tercih edilen rejim olup, sezaryen gereken durumlarda metronidazol veya klindamisin eklenir. Antibiyotik tedavisinin başlatılması hem maternal hem de neonatal komplikasyonları (sepsis, neonatal pnömoni, beyin hasarı) belirgin şekilde azaltır. Yönetimde ayrıca maternal vital bulguların sık takibi, fetal iyilik halinin değerlendirilmesi ve doğum şeklinin obstetrik endikasyonlara göre belirlenmesi esastır. Erken tanı ve zamanında müdahale hem maternal hem de neonatal prognozu iyileştiren en kritik unsurlardır (65, 66).

2.1.8. PPROM'da Neonatal ve Fetal Sonuçlar

Preterm prematüre membran rüptürü, prematüre doğumların yaklaşık üçte birinde görülen ve neonatal dönemde ciddi komplikasyonlara yol açabilen önemli bir obstetrik patolojidir. Bu durum, bronkopulmoner displazi (BPD), periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi morbidite ve mortalite ile ilişkili birçok neonatal soruna sebep olabilir (16).

Preterm prematüre membran rüptürü ve prematüre doğum aynı zamanda intrauterin enfeksiyon ve oligohidramnios gibi çeşitli maternal ve neonatal komplikasyonlarla birlikte seyredebilmektedir. Doğum anındaki gestasyonel yaş, fetal ve neonatal sonuçlar açısından en belirleyici faktör olarak öne çıkar. Prematüritenin şiddetinin organ maturasyonu ile ciddi şekilde ilgisi vardır. Gebelik haftası azaldıkça prematürite şiddeti artar ve buna bağlı olarak neonatal morbidite ve mortalite riski de yükselmektedir (1).

“Latent dönem” membranların rüptürü ile doğum arasındaki süre olarak tanımlanır, bu süre birkaç saatten haftalara kadar değişkenlik gösterebilir. Ancak doğumların çoğu ilk yedi gün içinde meydana gelmektedir (16). Ayrıca yapılan çalışmalar, erken gestasyonel haftalarda meydana gelen PPROM olgularında latent sürenin daha uzun olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (1).

Latent sürenin neonatal sonuçlara etkisi konusunda literatürde farklı görüşler mevcuttur. Retrospektif bir kohort çalışmasında, üç hafta veya daha uzun süren latent dönemin, tüm gestasyonel yaş gruplarında artmış neonatal mortalite ve morbidite olmaksızın sağkalım olasılığında azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir . Bu bulgu, özellikle erken gestasyon haftalarında uzun sürenin olası olumsuz etkilerine dikkat çekmektedir (68). Öte yandan, PPROMEXIL-2 randomize kontrollü çalışmasında, geç preterm dönemde PPROM olgularında doğumun hemen başlatılması ile bekleyici yaklaşım karşılaştırıldığında, neonatal sepsis veya ciddi neonatal morbidite açısından anlamlı fark bulunmamış; ancak bekleyici yönetim grubunda klinik koryoamniyonit insidansının hafifçe arttığı rapor edilmiştir (62). Bu nedenle latent sürenin uzatılmasına yönelik klinik kararların hasta bazında dikkatli şekilde bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

Preterm prematüre membran rüptürü, koryoamniyonit gelişimi için bilinen bağımsız bir risk faktörüdür (69). Prematüre doğumdan bağımsız olarak PPROM’a eşlik eden intrauterin enfeksiyonlar, serebral palsi ve PVL gibi nörogelişimsel olumsuz sonuçların görülme riskini artırmaktadır (70, 71). Koryoamniyonit ile komplike olan PPROM vakalarında neonatal sepsis oranının, enfeksiyon bulunmayan olgulara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (72).

Bazı araştırmalar, PPROM’a eşlik eden enfeksiyonun fetal akciğer maturasyonunu uyararak RDS riskini azaltabileceği öne sürülmüştür. Ancak aynı inflamatuvar sürecin entübe edilen yenidoğanlarda pulmoner hasara neden olarak BPD gelişimine katkıda bulunabileceği de vurgulanmaktadır (73).

Preterm prematüre membran rüptürü olgularına her zaman olmasa da sıklıkla oligohidramnios eşlik eder. Oligohidramniyos olması halinde amniyotik sıvı hacminde meydana gelen bu azalma, fetal gelişimi olumsuz etkileyerek postnatal dönemde kas-iskelet sistemi anomalileri, yumuşak doku deformiteleri, pulmoner hipoplazi ve buna bağlı solunum yetersizliği gibi komplikasyonlara yol açabilir (16). Özellikle 24. Gebelik

haftasından önce meydana gelen PPROM olgularında, fetal akciğer gelişiminin kritik aşamalarına denk gelindiği için, amniyotik sıvının yetersizliği respiratuvar sistem üzerinde belirgin morbiditeye neden olabilir. Bu durum, fetal hava yolu gelişiminde kısıtlılığa ve potansiyel alveoler boşlukların yetersiz genişlemesine yol açarak ciddi solunum komplikasyonlarına zemin hazırlar (74). Persistan oligohidramniosun eşlik ettiği olgularda, amniyotik sıvı hacminin normal olduğu olgulara kıyasla doğum sonrası sağkalım oranlarının daha düşük olduğu ve gelişimsel sorunların daha sık izlendiği gösterilmiştir.

Ayrıca PPROM'un koryoamniyonit ile komplike hale gelmesi, nekrotizan enterokolit gibi bazı ciddi neonatal komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır (75).

2.2. SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (IMA)

Albümin, karaciğer tarafından sentezlenir, yapısında 585 amino asit bulunur ve moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 66.5 kDa' dır. Günlük yaklaşık olarak 10-15 gr sentezlenir. Serum konsantrasyonunun normal değeri 3. 5–5. 3 g/dL' dir. Fizyolojik pH'ta negatif yüklü ve ortalama yarı ömrü yaklaşık olarak 21 gün olup, yapısında 17 disülfid köprüsü ile bir serbest sistein rezidüsü içerir (76).

Albümin, plazmada en yüksek konsantrasyonda bulunan protein olup, çok yönlü fizyolojik işlevlere sahiptir. Başlıca görevleri arasında redoks homeostazının sürdürülmesi**,** intravasküler onkotik basıncın korunması**,** serbest radikallerin temizlenmesi**,** asit-baz dengesi ve çeşitli endojen ve eksojen moleküllerin taşınması yer alır. Taşıdığı moleküller arasında östrojen, indirekt bilirubin, tiroksin, kortizol, bazı ilaçlar (ör. penisilin, warfarin), metal iyonları ve toksik maddeler bulunmaktadır. Ayrıca Ca^{2+}, Na^{+} ve K^{+} gibi katyonları bağlayarak bu iyonların dolaşım ve hücreler arası dağılımını düzenler. Serbest yağ asitlerinin iskelet kası ve karaciğer gibi hedef dokulara taşınmasında da önemli rol oynar (77).

Albüminin N-terminal bölgesi, özellikle aspartil–alanil–histidil–lizin dizisi, iki değerlikli metal iyonlarına (ör. nikel, kobalt, bakır) yüksek afiniteyle bağlanma kapasitesine sahiptir. Bu bağlanma özelliği, albüminin biyolojik sıvılarda metal iyonu homeostazının sürdürülmesinde önemli bir rol üstlenmesini sağlar. Ayrıca bu bölge,

serbest metal iyonlarının potansiyel toksik etkilerini azaltarak hücresel düzeyde oksidatif stresin sınırlandırılmasına katkıda bulunur (77).

Ancak hipoksi, asidoz ve özellikle iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında oluşan reaktif oksijen türleri (özellikle hidroksil radikalleri), albüminin N-terminal ucunda yapısal değişikliklere sebep olur. Bu değişiklikler sonucunda, albüminin iki değerlikli metallerle bağlanma kapasitesi azalır ve bu modifiye olmuş yeni forma iskemi modifiye albümin (IMA) adı verilir (78). IMA, ilk olarak miyokardiyal iskemide tanımlanmış ve acil serviste göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, elektrokardiyografi veya kardiyak troponin testleri negatif olsa bile tanısal yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (79).

İskemi modifiye albüminin yüksek seviyeleri sadece kardiyak iskemiyle sınırlı olmayıp, aynı zamanda non-kardiyak hipoksi, diyabetik ketoasidoz (80), pulmoner emboli (81), sepsis(82) ve bazı obstetrik komplikasyonlar (örneğin intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi)(83) gibi durumlarla da ilişkilidir. Bu nedenle, IMA geniş bir klinik spektrumda oksidatif stres ve doku hipoksisini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır.

2.2.1. IMA'nın Klinik Önemi ve Tanısal Değeri

İskemi modifiye albümin (IMA), doku iskemisinin çok erken evresinde, birkaç dakika içerisinde plazma düzeylerinde artış göstermektedir. Kanda saptanabilir seviyelere yaklaşık 10 dakika içinde ulaşması sayesinde, akut iskemi için hızlı ve etkili bir biyobelirteç niteliği taşır (84). Bu özelliği nedeniyle Food and Drug Administration (FDA) tarafından, düşük riskli hastalarda akut koroner sendromun dışlanması amacıyla kullanılmak üzere onaylanmıştır (84, 85). IMA düzeyleri, miyokardiyal hasarın nekroz aşamasına ulaşmasından önce yükselmeye başlamakta, dolayısıyla erken tanı açısından önemli avantaj sağlamaktadır (86). Perfüzyonun yeniden sağlanması halinde, IMA' nın serum konsantrasyonlarının 4-6 saat içinde bazal değerlere döner (4). Literatüre göre, IMA sadece iskeminin varlığını değil, aynı zamanda şiddetini de yansıtabilir (87). Çeşitli çalışmalardan elde edilen bu bulgular, IMA'nın sadece kardiyak durumlarda değil, aynı zamanda çok sayıda hipoksik ve inflamatuvar süreçte değerlendirilebilecek duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (88, 89). Yüksek negatif prediktif

değeri ve duyarlılığı sayesinde, özellikle düşük riskli hastalarda iskeminin dışlanmasında güvenilir bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (84-86).

Sadece patolojik süreçlerde değil, bazı fizyolojik stres durumlarında da IMA düzeylerinin geçici olarak yükselebildiği gösterilmiştir. Örneğin, maraton koşucularında yapılan bir çalışmada, yarış sonrası ilk 24–48 saat içinde serum IMA seviyelerinde belirgin bir yükseliş saptanmış ve bu artışın uzun süreli fiziksel eforun tetiklediği sistemik oksidatif stres ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (90).

Bununla birlikte, bazı klinik durumlarda IMA seviyelerinin beklenenin aksine düşük seyrettiği de bildirilmiştir. Sepsis, kronik böbrek yetmezliği ve iskelet kası iskemisi gibi durumlarda artmış laktat seviyeleriyle birlikte IMA düzeylerinde paradoksal düşüşler saptanmıştır (91, 92). Bu durum, IMA'nın klinik yorumlanmasında yalnızca laboratuvar verileriyle değil, hastanın genel sistemik durumu ile değerlendirme yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.2.2. IMA'nın Ölçüm Yöntemleri

İskemi modifiye albümin, FDA tarafından onaylanmış bir biyobelirteçtir ve klinik uygulamalarda en sık albümin-kobalt bağlama (ACB) testi ile ölçülmektedir. Bu test spektrofotometrik temelli bir testtir (5). Normal fizyolojik koşullarda, dolaşımdaki kobalt iyonları albüminin N-terminal bölgesine bağlanır. Ancak oksidatif stres koşullarında bu bölgenin yapısal bütünlüğü bozulur ve bu da albüminin kobalt bağlama kapasitesinin azalmasına neden olur. ACB testi, bağlanma kapasitesinin değişimini ölçerek IMA düzeylerini dolaylı biçimde belirlemeye yardımcı olur (93).

Bunun dışında, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) esaslı test sistemleri de geliştirilmiştir. Bu yöntem daha çok araştırmalar ve deneysel çalışmalarda tercih edilir (94).

Serum örnekleri, heparin içermeyen kapalı tüplere alınmalı ve kan alımını takiben 1 saat içinde santrifüj edilmelidir. Örnekler en fazla 5 saat içinde analiz edilmeli; eğer bu süre içinde işlem yapılmayacaksa, +4 °C'de saklanmalı ve uzun süreli saklamalar için -20 °C'de dondurularak muhafaza edilmelidir. Testten önce +4 °C'de çözülme işlemi gerçekleştirilmelidir (95). -20 °C'de saklanan örnekler taze örneklerle karşılaştırıldığında IMA düzeyleri hafif derecede yüksek seyredebilir (96).

İskemi modifiye albümin ölçümünün doğruluğunu etkileyen önemli bir diğer faktör ise albümin düzeyidir. Özellikle 3–5.5 g/dL aralığında albümin düzeyine sahip bireylerde IMA düzeyleri daha kararlı olup, albüminin <3.5 g/dL olduğu durumlarda IMA değerlerinde anlamlı sapmalar oluşmaktadır (97). Bu nedenle, gebeler ve yenidoğanlar gibi albümin düzeylerinin fizyolojik olarak düşük olduğu popülasyonlarda bu husus göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmalar, albümin konsantrasyonunda meydana gelen her 1 g/dL'lik değişikliğin, IMA düzeyinde yaklaşık %2.6 oranında farklılığa yol açtığını göstermektedir (98). Ayrıca IMA düzeylerinin klinik yorumlanmasında yalnızca serum albümin düzeyi değil, albüminin yapısal bütünlüğü de dikkate alınmalıdır. Albümin, oksidatif stres durumlarında yapısal değişime uğrayarak modifiye hale gelir ve bu modifikasyonlar sonucunda metal iyonlarına bağlanma kapasitesini kaybeder. Bu durum, IMA düzeylerinin yükselmesine neden olur. Haklıgör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, albümin konsantrasyonunun 0–6 g/dL arasında değiştiği örneklerde IMA düzeylerinde ortalamadan %37–48 sapma gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle, IMA değerinin albümin düzeyine oranlanarak düzeltilmesi, klinik yorum açısından daha güvenilir bir yaklaşım sunmaktadır (99).

Öte yandan, IMA düzeyinin yaş ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermediği, ancak total albüminin %1–2'si düzeyinde olan IMA oranının iskemik durumlarda %6–8'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (5). Perinatoloji alanında iskemi varlığı hem maternal hem de fetal sonuçları önemli ölçüde etkileyebileceğinden, IMA düzeylerinin bu alanda değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır.

2.2.3. Komplike Olmayan Gebelikte IMA Düzeyleri

Gebeliğin erken döneminde, embriyoyu oksidatif hasardan korumak amacıyla endovasküler trofoblast hücreleri, spiral arterlerin lümenine geçici tıkaçlar oluşturarak maternal kanın plasentaya erken ulaşımını sınırlar. Bu fizyolojik hipoksik ortam, özellikle ilk trimesterde serum IMA düzeylerinin artmasına katkıda bulunabilir. Birinci trimesterin geç döneminde bu tıkaçların ortadan kalkmasıyla birlikte intervillöz aralığa maternal kan dolaşımı başlar. Oksijen konsantrasyonundaki bu ani artış, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek oksidatif stresin artmasına ve dolayısıyla IMA düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde gözlemlenen yüksek IMA düzeyleri, oksidatif strese karşı gelişen fizyolojik bir savunma yanıtı olarak yorumlanmaktadır (94).

Gebelik süresince plazma hacmindeki artış, serum albümin düzeylerinde fizyolojik bir azalmaya yol açar ve bu durum IMA seviyelerini de etkileyebilir. Onat ve arkadaşları, sağlıklı gebelerde IMA düzeylerinin gebe olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu; ancak albüminle normalize edildiğinde bu farkın ortadan kalktığını bildirmiştir. Bu bulgu, gebelikte IMA artışının yalnızca oksidatif stresten değil, fizyolojik hipoksi ve albümin düzeylerindeki değişimden de kaynaklanabileceğini göstermektedir (100).

Bu nedenle, gebelerde IMA'nın tanısal doğruluğunun sağlanabilmesi için referans aralıklarının daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla netleştirilmesi gerekmektedir. Böylece IMA'nın obstetrik kullanımı daha güvenilir hale gelecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Bu tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 05.12.2024 tarih ve 17-40 kararı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalara Etik Kurulundan 12.06.2025 tarih ve 13/35 karar sayısı ile onay alınmıştır.

Bu çalışma, prospektif vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Temmuz 2025 – Ağustos 2025 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalı polikliniği ve acil servisine başvurmuş olan 24- 37 hafta arası PPROM tanısı almış gebeler ve aynı gebelik haftası aralığındaki komplike olmamış gebeler dahil edildi. 75 tane PPROM ile komplike gebe ve 150 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 225 gebe dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Maternal yaşın 18'den küçük veya 40' tan büyük olması
- Gebelikle ilişkili preeklampsi, GDM, ikiz gebelik gibi ek komplikasyonlar
- Maternal sistemik hastalıklar (anemi, tiroit bozuklukları, bağ doku hastalıkları gibi)
- BMI'ı 30'un üzerinde olan hastalar
- Gebelik haftası 24 haftadan küçük olan membran rüptürü tanılı gebeler
- Sigara içen gebeler
- Gebelikte serum enfeksiyöz değerleri yükselten üst solunum yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyöz hastalıkları olan gebeler

Preterm Prematüre Membran Rüptürü vakalarında tanı için steril spekulum muayenesinde aşikar amniyotik mayi gelişi, posterior fornikste göllenme varlığı veya PAMG-1(Amnisure) testinin pozitif olması kriter alındı. Çalışmaya katılım gösteren gebelere çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapıldıktan sonra aydınlatılmış onamları alınan hastaların atık kan numuneleri kullanıldı. Araştırmaya dahil edilen gebelerin sosyodemografik bilgileri ve obstetrik öyküleri, neonatal sonuçları hastane elektronik veri sisteminden elde edilmiştir. Gebelerin 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 grubu hem de hasta grubundaki gönüllüler benzer yaş aralığı, benzer gebelik haftası ve benzer VKİ değerlerine sahip, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve sigara içmeyen gebeler arasından seçilmiştir.

Preterm Prematüre Membran Rüptürü tanısı alan bütün hastalara kliniğimiz rutin antenatal kortikosteroid uygulama protokolü olan 24 saat arayla 12 mg intramüsküler iki doz betametazon uygulanmış olup, antibiyoterapileri, alerjileri olmadığı teyit edildikten sonra, tek doz oral azitromisin (1 g), ilk 48 saat boyunca 6 saatte bir uygulanan 2 g intravenöz ampisilin ve 5 gün daha oral ampisilin kullandırılarak ile toplamda 7 güne tamamlanması şeklinde düzenlenmiştir.

Araştırmamız için venöz kan örnekleri hasta grubunun ilk tanısı anında, herhangi bir medikal tedavi uygulanmadan önce ve kontrol grubunun poliklinik kontrolü esnasında alınan rutin kanlarından artık kalanlar kullanılarak toplanmıştır. Alınmış olan numuneler 2500 Devir/dk'da 20 dakika santrifuj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri analiz zamanına kadar –80 ° C derece dolapta 3 aydan kısa süreyle muhafaza edilmiştir.

Serum iskemi modifiye albümin düzeyleri Sandwich-ELİSA Kit (Atlas biyoteknoloji, TR) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kit hassasiyeti 0,19 ng/mL 'dir. Kitin ölçüm aralığı 0,32-20 ng/mL'dir.

3.2. İMMÜNOLOJİK BELİRTEÇLERİN ANALİZİ

Hasta grubundan PPROM ile başvuru anında, kontrol grubunda ise benzer gestasyonel özelliklerdeki haftalarda poliklinik başvurusu esnasında serum örnekleri alınmıştır. Alınan Numuneler ATLAS Biyoteknoloji laboratuvarında analiz edilmiştir.

Serum iskemi modifiye albümin düzeylerinin belirlenmesinde Enzyme immuno-essay tekniği kullanılmıştır. Test prosedürü üretici talimatları dahilinde enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak yapılmıştır.

ELISA prosedürü, analiz için en uygun koşulların sağlanabilmesi amacıyla tüm reaktiflerin, standart çözeltilerin ve numunelerin oda sıcaklığına getirilmesiyle başlatılmaktadır. 750 mL Yıkama Tamponu yapmak için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponunu 720 mL deiyonize veya damıtılmış su ile seyreltilir. Kristaller mevcutsa, 40°C'de ısıtarak ve hafifçe karıştırarak çözülür. 20 dakika boyunca 2500×g'da standart santrifüj edilir. 1 mL referans standart ve numune seyreltici eklenir ve 10 dakika beklenir, ardından hafifçe ters çevirin ve iyice karıştırılır. Bu 20 ng/mL'lik bir çözelti oluşturur. Kabarcıkları çıkarmak için gerekirse düşük hızda santrifüjlenir. Seri seyreltmeleri hazırlanır (20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63,0,32 ng/mL). Seyreltmeleri elde etmek için 250 µL'yi bir tüpten diğerine aktarılır. Son tüp boşluk görevi görür. Gerekli miktar hesaplanır (100 µL/kuyu) ve biraz daha hazırlanır. Konsantre antikoru 800×g'da 1 dakika santrifüjlenir, ardından 100× Konsantre Biyotinile Tespiti Ab'yi seyrelticisi (1:99 oranı) ile seyreltilir. Gerekli miktarı hesaplanır (100 µL/kuyu) ve biraz daha hazırlanır. Konsantre HRP Konjugatı 1 dakika boyunca 800×g'da santrifüjlenir, ardından 100× Konsantre HRP Konjugatı seyrelticisiyle seyreltilir (1:99 oranı). Bu adımlar, reaktiflerin ve çözeltilerin doğru tahlil sonuçları için uygun şekilde hazırlanmasını sağlar. Seyreltilmiş standart, boş ve numuneler için kuyuları belirlenir. Belirlenen kuyulara standart, boş ve numunenin her seyreltilmesinden 100 µL eklenir. Plaka verilen sızdırmazlık maddesiyle örtülür ve 37°C'de 70 dakika inkübe edilir. Sıvı her bir kuyudan yıkamadan çıkarılır. Her bir oyuğa hemen 100 µL Biotiniled Detection Ab çalışma çözeltisi eklenir. Plaka yeni bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür ve 37°C'de 50 dakika inkübe edilir. Her bir kuyudan çözelti çıkarılır, ardından her bir oyuğa 350 µL 1x yıkama tamponu eklenir. 1 dakika beklenir, ardından çözeltiyi aspire edilir veya boşaltılır ve tabak temiz emici kağıda karşı kurulanır. Bu yıkama adımını 3 kez tekrarlanır. İlk olarak her kuyucuğa 100 µL HRP Konjugat çalışma çözeltisi eklenir. Plak yeni bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir. Her bir kuyudan çözelti çıkarılır ve yıkama işlemi 3 kez tekrarlanır. Her bir kuyucuğa 100 µL Substrat Reaktifi eklenir. Plaka yeni bir sızdırmazlık maddesi ile örtülür ve plaka ışıktan korunarak 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilir. Reaksiyon süresi renk değişikliğine göre ayarlanır. Her bir oyuğa substrat çözeltisiyle aynı sırayla 50 µL Durdurma Çözeltisi eklenir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanarak her bir kuyunun optik yoğunluğunu (OD) hemen ölçülür. Her standart ve örnek için

yinelenen okumaların ortalamasını alınır. Sıfır standardının ortalama OD değeri bu ortalamalardan çıkarılır.

3.3. VERİLERİN İSTATİSTİK ANALİZİ

Değişkenlerin dağılımı çarpıklık, basıklık ve Shapiro-Wilk testine göre değerlendirilmiştir. Çarpıklık ve basıklık değerleri ±1 sınırları dışında olan değişkenler normal dağılımdan sapma eğilimi göstermektedir. Ayrıca, Shapiro-Wilk testinde $p<0,05$ değeri normal dağılım varsayımının reddedildiğini göstermektedir. Bu bulgular ışığında WBC hariç bütün değişkenlerin normal dağılım göstermediği anlaşılmaktadır. Bu nedenle WBC için parametrik testler (two-tailed Students' t-test), diğer değişkenler için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U, Spearman Korelasyon, Wilcoxon Signed-Rank Test) kullanılmıştır. Bütün analizlerde $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. Veriler, parametrik testlerde ortalama ± standart sapma ve parametrik olmayan testlerde medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER VE GRUP ÖZELLİKLERİ

Aşağıdaki tabloda PPROM tanısı almış gebeler ile sağlıklı (kontrol) gebelerin yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite ve abortus değişkenleri açısından tanımlayıcı istatistikleri ile, iki grup arasındaki farkın Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına ilişkin bulgular sunulmuştur. (Tablo 3)

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının demografik bulgularının karşılaştırılması

	PPROM (n=75)	**Kontrol (n=150)**	**p-değeri**
Yaş	27 [23–29,5]	27 [23,3–31]	0,773
VKİ	28,37 [26–29,9]	28,02 [25,6–30,1]	0,786
Gravida	2 [1–3]	2 [1–3]	0,142
Parite	1 [0–2]	1 [0–1]	0,367
Abortus	0 [0–0,5]	0 [0–0]	0,050

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Veriler medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

Yukarıdaki tabloda görüldüğü üzere, PPROM ve kontrol grupları arasında yaş ve VKİ, Gravida ve parite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05). Abortus için görülen sınırda istatistiksel fark çoklu karşılaştırma ve etki büyüklüğü bağlamında klinik olarak belirgin bir farklılık göstermemektedir.

PPROM ve kontrol grubunun plazma örneklerinin alınma haftasına ilişkin tanımlayıcı istatistikler aşağıda sunulmuştur. (Tablo 4)

Tablo 4. PPROM ve kontrol grubunda plazma örneklerinin alınma haftası değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler

	N	**Medyan [IQR]**	**Minimum**	**Maksimum**
PPROM	75	33,6 [30,8-35,4]	24	36,7
Kontrol	150	31,6 [27,8-35,3]	24,1	38,9

Plazma örneklerinin alındığı gebelik haftası, PPROM grubunda medyan [IQR] 33,6 [30,8-35,4] hafta, kontrol grubunda 31,6 [27,8-35,3] hafta olduğu görülmektedir. İki grup arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Fark anlamlı çıkmamıştır (U= 4748, p=0,057).

Aşağıda PPROM gurubunun Latent sürelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Latent süre (gün) değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler

	N	Medyan [IQL]	Minimum	Maksimum
Latent Süre (Gün)	75	6 [3-13]	0	61

Araştırmaya dahil edilen 75 vaka üzerinden elde edilen veriler doğrultusunda, latent sürenin medyan değerinin 6 (3-13) gün olması, verilerin sağa çarpık (pozitif çarpıklık) bir dağılım sergileyebileceğini göstermektedir. Gözlemlenen minimum latent süre 0 gün, maksimum süre ise 61 gün olup, veriler arasında geniş bir değişkenlik olduğunu göstermektedir.

PPROM grubunun tanı yöntemlerinin frekans ve yüzde dağılımları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Tanı yönteminin frekans dağılımı

	Vaka Sayısı (n)	Yüzde (%)
SSM'de Amniyotik Sıvı Gözlemi	64	85,33
AmniSure Testi (+)	11	14,67

Çalışmada yer alan 75 hastanın tanı yöntemine göre dağılımına bakıldığında, en yaygın tanı yöntemi %85,33 ile steril spekulum muayenesinde aktif veya sızıntı şeklinde su gelişinin izlenmesi olarak belirlenmiştir. %14,67 hastada da PPROM tanısı için şüphede kalınarak AmniSure testi ile tanı konulmuştur.

Aşağıdaki tabloda, çalışmaya dahil edilen PPROM tanısı alan gebelerin doğum endikasyonlarının frekans ve yüzde dağılımları verilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. PPROM olgularının doğum endikasyon değişkenine ait tanımlayıcı bulgular

	Vaka Sayısı (n)	Yüzde (%)
Spontan Vajinal Doğum (Vajinal Doğum)	29	38,67%
Obstetrik Aciller (Sezaryen Doğum)	26	34,66%
Elektif Doğum (Vajinal Doğum)	20	26,67%

Çalışmaya dahil edilen PPROM olgularının doğum endikasyonlarına ait dağılımlar Tablo 7'de sunulmuştur. En yaygın doğum şekli, %38,67 oranıyla spontan vajinal doğumdur. Bunu %34,66 oranıyla acil endikasyonlarla gerçekleştirilen sezaryen doğumlar ve %33,75 oranıyla elektif vajinal doğumlar takip etmektedir. Elektif doğum endikasyonları arasında 37. Gebelik haftasına ulaşan gebelerde planlı doğum kararı alınması ve 34. Gebelik haftasında gelişen anhidramnios yer almaktadır. Obstetrik acil grubunda ise plasenta dekolmanı, fetal distres, kordon prolapsusu, koryoamniyonit ve eylemde geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü gibi endikasyonlar öne çıkmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, olguların %65,34'ünde doğum vajinal yolla gerçekleşirken, %34,66'sında sezaryen ile doğum gerçekleştirilmiştir.

Aşağıdaki tabloda, PPROM tanısı alan gebeler ile sağlıklı (kontrol) gebelerin doğum haftası, doğum ağırlığı, 1. Ve 5. Dakika Apgar skorları ile yenidoğan kan gazı parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş ve iki grup arasındaki farkın istatiksel anlamlılığı Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 8)

Tablo 8. Perinatal sonuçların gruplar arası karşılaştırılması

	PPROM (n=75)	**Kontrol (n=150)**	**p değeri**
Doğum haftası (hafta + (7/gün))	34,86 [33,5–36,5]	38,71 [37,9–39,4]	**<0,001***
Doğum Ağırlığı (gr)	2340 [1978–2815]	3175 [2955–3430]	**<0,001***
Apgar Skoru (1. Dk)	7,0 [6,0–8,0]	8,0 [8,0–9,0]	**<0,001***
Apgar Skoru (5. Dk)	8,0 [8,0–9,0]	9,0 [9,0–10,0]	**<0,001***
Kan Gazı BE	-3,9 [-5,5 – -2,0]	-4,25 [-5,4 – -3,1]	0,083
Kan Gazı Laktat	3,2 [2,05–4,2]	3,1 [2,3–3,7]	0,634
Kan Gazı pH	7,37 [7,33–7,43]	7,36 [7,31–7,39]	**0,035***

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Veriler medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

İki grup karşılaştırıldığında; doğum haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (tümü için p<0,001). Kontrol grubundaki bebeklerin, PPROM grubuna göre daha ileri gebelik haftasında doğduğu, daha yüksek doğum ağırlığına sahip olduğu ve doğum sonrası 1. Ve 5. Dakika Apgar skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, PPROM'un neonatal sonuçlar üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir. Yenidoğan kan gazı parametreleri incelendiğinde ise, yalnızca pH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış (p=0,035), ancak baz fazlası (BE) ve laktat düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,083 ve p=0,634). Bu bulgular,

PPROM'un neonatal sonuçlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Aşağıdaki iki tabloda PPROM olgularının Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (NICU) takibi gereken yenidoğanların klinik tanıları verilmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. PPROM olgularında neonatal sonuçların klinik dağılım

	Vaka Sayısı (n)	**Yüzde (%)**
Sağlıklı Yenidoğan	47	62,67%
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (NICU) ihtiyacı	28	37,33%
Taburcu edilen	26	92,9%
Neonatal Exitus	2	7,1%

PPROM tanılı 75 olgunun neonatal sonuçları değerlendirildiğinde, yenidoğanların %62,67'inin (n=47) NICU takibi gerektirmeden sağlıklı şekilde taburcu edildiği, %37,23'inin (n=28) ise Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (NICU) takibi gerektirdiği belirlenmiştir. NICU'ya alınan 29 yenidoğanın 26'si (%92,9) sağlıklı olarak taburcu edilirken, 2 olgu (%7,14) neonatal dönemde exitus ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, NICU takibi gerektiren olgular arasında en sık prematürite, geçici takipne (TTN), hipoglisemi ve respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi prematüriteye bağlı solunum ve metabolik uyum sorunları tanımlanmıştır. Bu bulgular, PPROM olgularında neonatal sonuçların çoğunlukla olumlu seyrettiğini; ancak belirli bir hasta grubunda ciddi morbidite ve mortalite riskinin de varlığını ortaya koymaktadır.

4.2. LABORATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Aşağıdaki tabloda PPROM tanısı alan gebeler ile sağlıklı (kontrol) gebelerin laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri gösterilmiştir. İki grup arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Mann-Whitney U ile test edilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. PPROM ve kontrol gruplarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	PPROM (n=75)	**Kontrol (n=150)**	**p**
Albümin (g/dL)	36,0 [34,0–37,0]	37,0 [35,0–39,0]	**0,009***
IMA (ng/mL)	13,2 [10,9–15,2]	10,9 [9,65–13,6]	**0,003***
IMA/ALBUMİN (IMAR)	0,367 [0,310–0,425]	0,302 [0,261–0,380]	**<0,001***
Maternal Lökosit Sayısı	11,6 [9,66–13,9]	10,8 [9,03–13,3]	0,067

NOT: Maternal Lökosit Sayısı (10^3/μL, doğum öncesi ölçüm). *p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Veriler medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

Bulgulara göre, PPROM tanısı alan gebelerde serum albümin düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (p=0,009). Serum IMA düzeyi ve IMA/Albümin oranı ise PPROM grubunda anlamlı şekilde daha yüksektir (sırasıyla p=0,003 ve p<0,001). Doğum öncesinde bakılan lökosit (WBC) sayısı ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (p=0,067).

Aşağıda hasta grupları arasında tanı anında ve doğumdan hemen önce bakılan WBC ve CRP (C-reaktif protein) düzeyleri arasında istatistiksel fark olup olmadığı Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirilmiştir. (Tablo 11)

Tablo 11. PPROM olgularında tanı anında ve doğumdan önce alınan WBC ve CRP düzeylerinin karşılaştırılması

	Zaman	Medyan [IQL]	W	p
WBC	Tanı Anında	10,70 [8,99–12,40]	407	**0,001***
	Doğumdan Önce	11,60 [9,66–13,90]		
CRP	Tanı Anında	5,73 [3,27–10,90]	682	0,953
	Doğumdan Önce	6,56 [3,10–11,40]		

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Veriler medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

Tanı anında ve doğumdan hemen önce alınan hemogramlardaki lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p =0,001). Ortalama/Medyan lökosit değeri PPROM takibi süresince artmıştır (10,71 → 12,22/10,7→11,6). CRP düzeylerinde ise doğum öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,953).

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

Aşağıdaki tabloda, IMA düzeyleri ile çeşitli demografik ve klinik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan korelasyon analizi sonuçları sunulmaktadır. Verilerin normal dağılmadığı belirlendiğinden parametrik olmayan Spearman testi tercih edilmiştir. (Tablo 12)

Tablo 12. IMA ile diğer değişkenlerin Spearman korelasyon analizi sonuçları

	IMA	
	Spearman rho	**P değeri**
Yaş	-0,013	0,911
VKİ	-0,124	0,289
Gestasyonel Yaş (membran rüptürü)	-0,025	0,834
Gravida	0,122	0,299
Parite	0,182	0,117
Abortus	-0,034	0,772
WBC (tanı anında)	0,113	0,335
CRP (tanı anında)	-0,024	0,839
Albümin	0,065	0,577
IMA/Albümin (IMAR)	0,920	**<0,001***
Doğum Öncesi WBC	0,106	0,368
Doğum Öncesi CRP	0,093	0,425
Latent Süre (gün)	0,073	0,532
Doğum haftası	0,060	0,607
Doğum ağırlığı	-0,033	0,776
Apgar 1. Dk	-0,032	0,783
Apgar 5. Dk	0,026	0,825
Kan Gazı pH	0,001	0,996
Kan Gazı Laktat	-0,119	0,310
Kan Gazı BE	-0,033	0,783

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.

Yapılan Spearman korelasyon analizine göre IMA ile klinik/laboratuvar değişkenlerin çoğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tümü p>0,05). Bekleneceği üzere IMA ile IMA/Albümin (IMAR) arasındaki ilişki son derece yüksektir (ρ=0,920; p<0,001). Doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skorları ve kan gazı parametreleriyle korelasyonlar zayıf düzeydedir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Aşağıda PPROM gurubunun IMA/Albümin (IMAR) ile diğer değişkenlerle korelasyon analizi verilmiştir. Verilerin normal dağılmadığı belirlendiğinden parametrik olmayan Spearman testi tercih edilmiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. PPROM tanılı hastalarda IMA/Albümin (IMAR) ile diğer değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi (n=75)

	IMA/Albümin (IMAR)	
	Spearman's rho	**p**
Yaş	-0,069	0,555
VKİ	-0,167	0,153
Gestasyonel Yaş (membran rüptürü)	0,021	0,858
Gravida	0,089	0,449
Parite	0,169	0,147
Abortus	-0,098	0,404
WBC (tanı anında)	0,107	0,362
CRP (tanı anında)	-0,122	0,297
Albümin	-0,208	0,074
IMA	0,920	**<0,001***
Doğum Öncesi WBC	0,146	0,211
Doğum Öncesi CRP	0,037	0,752
Latent Süre (gün)	0,061	0,600
Doğum haftası	0,090	0,442
Doğum ağırlığı	0,005	0,963
Apgar 1. Dk	0,028	0,814
Apgar 5. Dk	0,079	0,498
Kan Gazı pH	0,002	0,989
Kan Gazı Laktat	-0,191	0,101
Kan Gazı BE	0,040	0,738

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.

Beklendiği üzere IMAR ile IMA arasında çok yüksek düzeyde pozitif ilişki vardır (ρ=0,920; p<0,001). IMAR ile değişkenlerin büyük çoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tümü p>0,05).

4.4. GEBELİK HAFTASINA GÖRE KLİNİK DEĞİŞKENLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Aşağıdaki tabloda, 34. Gebelik haftası veya altında (≤ 34 hafta) ve üstünde (> 34 hafta) doğum yapan iki grup kadının klinik ve biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırması verilmiştir. Analizlerde, WBC değişkeni normallik varsayımını sağladığı için two-tailed Students' t-testi diğer değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. PPROM gurubunda 34. gebelik haftası altı veya üstü doğumlarda klinik değişkenlerin karşılaştırılması

	≤ 34 hafta (n=31)	> 34 hafta (n=44)	p-değeri
WBC	10,2 ± 2,47	11,2 ± 2,3	0,071
CRP	6,61 [3,27–12,80]	5,70 [3,58–10,10]	0,540
Albümin	36,00 [34,00–37,00]	36,00 [34,00–37,00]	0,996
IMA	12,50 [10,70–15,20]	13,60 [11,60–15,00]	0,423
IMA/Albümin (IMAR)	0,345 [0,304–0,409]	0,367 [0,326–0,441]	0,435
Doğum WBC	11,40 [9,43–14,30]	11,70 [10,20–13,90]	0,606
Doğum CRP	8,23 [3,26–13,00]	5,42 [2,64–9,94]	0,103
Latent Süre (Gün)	13,00 [5,50–22,50]	3,00 [2,00–7,00]	**<0,001***
Doğum Ağırlığı	1870 [1545–2148]	2680 [2335–2915]	**<0,001***
Apgar 1	6,00 [5,00–7,00]	8,00 [7,00–8,00]	**<0,001***
Apgar 5	8,00 [7,00–8,00]	9,00 [8,00–9,00]	**<0,001***
Kan Gazı BE	−2,10 [−4,30 – –0,50]	−4,60 [−5,85 – –2,50]	**0,003***
Kan Gazı Laktat	3,10 [2,05–3,70]	3,25 [2,08–4,53]	0,590
Kan Gazı pH	7,37 [7,33–7,43]	7,37 [7,33–7,42]	0,476

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Veriler, two-tailed Students' t-testi ve Mann-Whitney U testine dayalı olarak ortalama ± standart sapma ve medyan [IQR] olarak sunulmuştur.

PPROM tanısı alan hastalar kendi arasında 34 haftanın altında ve 34 haftanın üstünde olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, PPROM tanılı hastalar arasında doğum haftası 34 ve altı olan grupta latent süre, doğum ağırlığı, Apgar skorları (1. Ve 5. Dakika), NICU ihtiyaçları kan gazı BE ve laktat değerleri açısından anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak Albümin, IMA ve IMAR değerleri açısından farklılıklar izlenmemiştir.

4.5. PREDİKTİF ANALİZLER: RİSK FAKTÖRLERİ VE TANISAL GÜÇ

Aşağıdaki tabloda, PPROM tanısını predikte eden bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çok değişkenli binomiyal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. (Tablo 15)

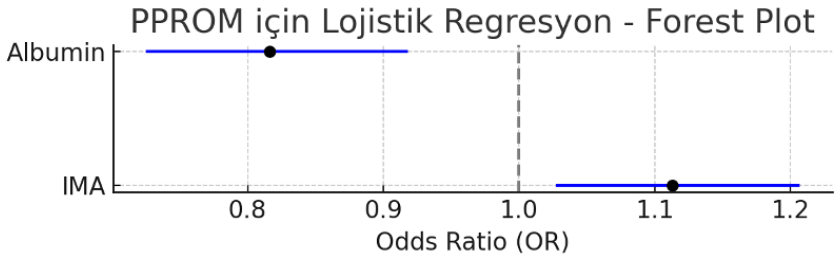
Tablo 15. PPROM'u predikte eden değişkenler için lojistik regresyon sonuçları

	OR (%95 CI)	p-değeri
Albümin	0,826 (0,732-0,931)	**0,002 ***
IMA	1,119 (1,030-1,215)	**0,008 ***

*p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.

Yukarıdaki tabloya göre çok değişkenli lojistik regresyon modeli, PPROM gelişimini etkileyebilecek biyokimyasal ve hematolojik değişkenleri değerlendirmiştir. Modelde yer alan değişkenlerden IMA, IMAR ve Albümin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,05). Her bir birimlik IMA artışı, PPROM riskini %11,9 oranında artırmaktadır (OR = 1,119; %95 GA: 1,030-1,215). Bu bulgu, serum IMA düzeylerinin PPROM varlığında anlamlı şekilde yükseldiğini ve bu biyobelirtecin prediktif değere sahip olabileceğini göstermektedir. Albümin düzeylerinde gözlenen her bir birimlik artış, PPROM riskini yaklaşık %17,4 oranında azaltmaktadır (OR = 0,826; %95 GA: 0,732-0,931). Bu durum, düşük serum albümin düzeylerinin PPROM için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

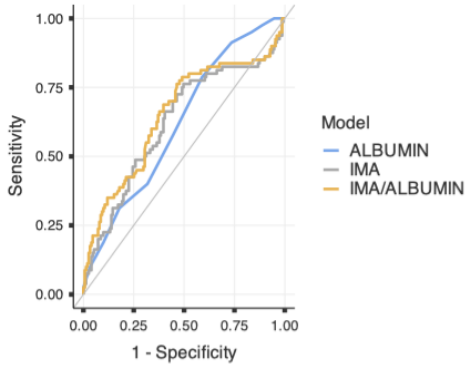
Şekil 4-1. Forest plot: PPROM'u predikte eden değişkenlerin OR (%95 CI) değerleri



Yukarıdaki Forest Plot grafiğine göre IMA değişkeni için OR > 1 ve %95 güven aralığı 1'in üzerindedir, bu PPROM ile pozitif ve anlamlı bir ilişki göstermektedir.

Albümin değişkeni için OR < 1 ve güven aralığı 1'in altındadır. Buna göre düşük albümin düzeyleri PPROM riskini artırabilir. IMA/Albümin oranı IMA ile çok yüksek kollinearite (r ~ 0,96) nedeniyle çok değişkenli modele alınmamıştır.

Şekil 4-2. IMA, Albümin ve IMA/Albümin (IMAR) değeri için ROC analizi



Tablo 16. IMA, IMA/Albümin (IMAR) ve Albümin değeri için ROC analizi

	Kesim	AUC	Sensitivite	Spesifite	p

	Değeri				
IMA	10,88	0,607	%76	%50	**0,005***
ALBUMİN	37,5	0,621	%78,67	%40,67	**0,004***
IMA/ALBUMİN	0,3028	0,650	%78,67	%50,67	**<0,001***

p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir.

IMA için AUC değeri 0,607 olup, bu değer testin ayırt edici gücünün orta düzeyde olduğunu göstermektedir. AUC'nin 0,5'in üzerinde ve p-değerinin anlamlı (p=0,005) olması, IMA'nın PPROM tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğunu göstermektedir. Belirlenen kesim değeri olan 10,88, bu eşik değerinin üzerindeki IMA düzeylerinin PPROM riskini artırabileceğini işaret etmektedir. %76 gibi yüksek bir sensitivite değeri, testin PPROM'lu olguları doğru şekilde tanımlamada etkili olduğunu; ancak %50'lik özgüllük değeri, sağlıklı bireylerde yanlış pozitiflik oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Albümin içinse AUC değeri 0,621 olup orta düzey ayırt ediciliğe işaret etmektedir. Kesim değeri 37,5 olarak belirlenmiş ve bu değer, PPROM ile ilişkili düşük albümin düzeylerini göstermektedir. %78,67 gibi yüksek duyarlılık değeri, bu kesim noktasının PPROM'lu bireyleri doğru saptamada etkili olduğunu göstermektedir. Ancak %40,67'lık düşük özgüllük değeri, testin PPROM dışı bireylerde yanlış pozitif sonuçlar verme olasılığını artırmaktadır. Buna rağmen istatistiksel anlamlılık oldukça yüksektir (p=0,004). IMA/Albümin oranı için AUC değeri 0,650 olup, bu oran PPROM tanısında orta düzeyde bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir. Eşik değeri 0,3028 olarak belirlenmiş ve bu değerin üzerindeki IMA/albümin içinde benzer şekilde PPROM riskini artırıcı bir bulgu olarak yorumlanmıştır. %78,67 düzeyindeki sensitivite, testin PPROM'lu olguları doğru tanımlamada yeterli duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koyarken, %50,36'lık spesifite değeri, sağlıklı bireylerde belirgin bir yanlış pozitiflik oranı olduğunu göstermektedir. Buna rağmen istatistiksel anlamlılık oldukça yüksektir (p<0,001).

IMA, Albümin ve IMA/Albümin düzeylerinin hepsi PPROM'un öngörülmesinde istatistiksel olarak anlamlı belirteçlerdir. Ancak testlerin özgüllük düzeyi düşük, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Yine de yüksek duyarlılık değerleri, bu biyobelirteçlerin tarama testleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Klinik kullanım açısından değerlendirildiğinde, bu bulgular özellikle PPROM riski taşıyan hastaların erken tanısında faydalı olabilir; ancak tanının doğrulanması için ek testlerle desteklenmesi gerekebilir.

5. TARTIŞMA

PPROM, tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünde görülür ve preterm doğumların neredeyse üçte birinden sorumludur. Riskli gebelik kategorisine dahil edilen bu durum, maternal ve neonatal sağlık açısından ciddi sonuçlar doğurur. Bu klinik tablonun altta yatan nedenleri multifaktöriyel olmakla birlikte, son yıllarda oksidatif stresin PPROM patogenezinde merkezi bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2, 101-108).

Bu çalışmada, 24-37 hafta arasında PPROM tanısı alan gebelerde oksidatif stres göstergesi olan iskemik modifiye albümin (IMA) düzeyleri incelenmiş ve sağlıklı, komplikasyonsuz gebelerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Gruplar maternal yaş, gebelik haftası, VKİ ve komorbid hastalıklar açısından benzer özelliklere sahipti (tümü için $p>0,05$). Tüm PPROM olgularında antenatal kortikosteroid uygulanmış ve alerji sorgulaması sonucu uygun antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Bulgularımız, PPROM grubunda serum IMA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve oksidatif stresin PPROM patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektir.

Literatürdeki çalışmalar, ileri anne yaşının bağ dokusu zayıflığı ve hormonal dengesizlikler üzerinden PPROM riskini artırabileceğini; yüksek VKİ' nin ise inflamasyon ve oksidatif stres yoluyla fetal membran bütünlüğünü bozabileceğini göstermektedir (109, 110). Bu nedenle gruplar arası yaş ve VKİ değerleri benzer tutulmuştur.

Mevcut çalışmalar tarandığında PPROM tanısı alan hastalar ve sağlıklı gebelerde serum IMA seviyesini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Örneklem büyüklüğü ve istatiksel analiz gücü açısından değerlendirildiğinde mevcut çalışmamızın literatüre anlamlı bir katkı sunacağı, IMA'nın PPROM meydana gelmesindeki potansiyel rolünü anlamakta önemli bir adım teşkil edeceği düşünülmektedir.

Çetin ve arkadaşları, gebeliğin üçüncü trimesterinde PPROM ile komplike olan 40 gebe ile 49 benzer gestasyonel yaşta sağlıklı gebeyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum IMA düzeylerini incelemişlerdir. Çalışma bulgularına göre, PPROM grubunda serum IMA düzeyleri sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

yüksek bulunmuştur. Yazarlar, bu artışın fetal membranlarda gelişen oksidatif stresle ilişkili olduğunu ve oksidatif hasarın membran bütünlüğünü bozarak erken rüptüre katkı sağlayabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmada, IMA düzeylerinin PPROM tanısı alan gebelerde tanısal bir biyobelirteç olarak potansiyel taşıdığı ve oksidatif stres temelli patofizyolojik süreçleri yansıtma kapasitesinin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma, oksidatif stresin PPROM'un etiyopatogenezinde rol oynayabileceğini öne süren önemli klinik kanıtlardan biri olarak literatürdeki yerini almıştır (111).

Çalışmamızda PPROM grubunda serum IMA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (13,2 [10,9–15,2] ng/mL vs. 10,9 [9,65–13,6] ng/mL; p=0,003). Benzer şekilde, IMA/Albümin oranı (IMAR) da PPROM grubunda belirgin biçimde daha yüksek saptanmıştır (0,367 [0,310–0,425] vs. 0,302 [0,261–0,380]; p<0,001). Öte yandan, serum albümin düzeyleri PPROM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (36,0 [34,0–37,0] g/dL vs. 37,0 [35,0–39,0] g/dL; p=0,009).

Bu bulgular, IMA ve albümin düzeylerinin birlikte değerlendirilerek PPROM tanısında potansiyel biyobelirteç kombinasyonu olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak korelasyon analizlerinde, IMA ve IMAR düzeyleri ile latent süre, doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skorları, NICU ihtiyacı ve neonatal morbidite gibi klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tümü için p>0,05). Beklendiği üzere yalnızca IMA ile IMAR arasında çok güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (ρ=0,920; p<0,001), bu da IMA ve IMAR'ın biyokimyasal uyum parametresi olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Oksidatif stresin fetal membran zayıflamasındaki rolü üzerine odaklanan son yıllardaki çalışmalar reaktif oksijen türlerinin (ROS), fetal membranlarda yapısal bozulmalara yol açarak membranların erken rüptürüne zemin hazırladığını ortaya konmuştur (108). Bu etki yalnızca yapısal değil, aynı zamanda hücre sinyallemesi ve inflamatuvar yanıtlar aracılığıyla da gerçekleşmektedir. Özellikle Lu ve arkadaşlarının yaptığı 2025 tarihli çalışmada, umbilikal kord kanında tespit edilen metal maruziyetinin AMPK/NF-κB yolakları üzerinden oksidatif stres yanıtlarını tetiklediği gösterilmiştir. Bu biyolojik mekanizmaların PPROM gelişiminde belirleyici olabileceği bildirilmiştir (104).

Amniyotik sıvı biyobelirteçleri üzerinden yürütülen bir başka çalışmada ise, PPROM olgularında total oksidatif stres (TOS) düzeylerinin arttığı, total antioksidan kapasitenin (TAC) ise azaldığı gözlenmiştir. Elde edilen veriler, intrauterin çevrede oksidatif stresle başa çıkmak için gerekli olan antioksidan kapasitenin azaldığını ortaya koymaktadır (112).

Plazma bazlı değerlendirmelerde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Longini ve arkadaşları, PPROM ile komplikasyonsuz gebelikleri karşılaştırdıkları çalışmalarında lipid peroksidasyon ürünleri gibi oksidatif stres belirteçlerinin anlamlı şekilde arttığını ve bunun maternal-fetal ünite üzerinde zararlı etkiler oluşturabileceğini bildirmiştir (103). Özler ve arkadaşları ise, PPROM hastalarında ADAMTS4 ekspresyonunun artmasıyla birlikte oksidatif stres belirteçlerinin değişim gösterdiğini saptamış; bu durumun, doku yıkımı ve membran bütünlüğünün bozulmasına katkı sağladığını öne sürmüştür (106).

Bunun yanı sıra, antioksidan alımının PPROM gelişimindeki potansiyel koruyucu etkisi de araştırılmıştır. Mathews ve Neil'in çalışması, düşük antioksidan alımının membran stabilitesini olumsuz etkileyerek PPROM riskini artırabileceğini göstermiştir (105). Wall ve Woods tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, antioksidan savunmanın yetersizliğinin serbest radikal birikimine ve membran dejenerasyonuna neden olarak PPROM riskini artırabileceği ifade edilmiştir (107).

Oksidatif stresin yalnızca hastalığın gelişiminde değil, seyrinde de etkili olabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Ryu ve arkadaşlarının araştırması, PPROM olgularında oksidatif stres parametrelerinin latent süre ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (113). Bu da oksidatif yükün doğum zamanlamasını etkileyebilecek bir biyolojik belirteç olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda, IMA düzeyleri ile latent süre, doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skorları, kan gazı parametreleri, NICU ihtiyacı ve neonatal morbidite gibi klinik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$). Neonatal sonuçlar incelendiğinde, PPROM olgularının %62,67'sinde yenidoğanlar sağlıklı şekilde taburcu edilmiş, %37,23'ünde ise NICU takibi gerekmiştir. Ayrıca, kord kanından elde edilen parametreler değerlendirildiğinde yalnızca pH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ($p=0,035$), baz açığı (BE) ve laktat değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,083$ ve $p=0,634$) (Tablo8).

Olofsson'un 2023 yılında yayınladığı çalışmada, umblikal kord pH, baz açığı ve laktat düzeylerinin klinik anlamları detaylı şekilde ele alınmış; pH'nın genel asit-baz dengesini yansıttığı, BE'nin metabolik komponenti, laktatın ise anaerobik metabolizmayı gösterdiği belirtilmiştir (114). Bu bağlamda değerlendirildiğinde, çalışmamızda yer alan PPROM grubundaki hastaların bebeklerinde intrauterin dönemde hafif derecede bir asidemik eğilim olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu durumun belirgin metabolik asidoz ya da ciddi fetal hipoksi düzeyine ilerlemediği anlaşılmaktadır. PPROM olgularında erken tanı ve zamanında doğum yönetiminin neonatal asidoz gelişimini sınırlayarak prognoz üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir; ancak elde edilen bulgular, IMA düzeylerinin bu sonuçlarla ilişkili olmadığını ve dolayısıyla IMA'nın prognostik değil, daha çok tanısal bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda PPROM tanılı olguların tanı anında ve doğumdan hemen önce alınan hemogram ve biyokimyasal parametreleri incelenmiş, özellikle enfeksiyon göstergeleri olan WBC ve CRP düzeylerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. WBC değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiş olup (10,70 → 11,60; p = 0,001), CRP düzeylerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (5,73 → 6,56; p = 0,953) (Tablo 11). Ancak lökositozun yalnızca enfeksiyona bağlanamayacağı; doğum sürecinde fizyolojik olarak artış gösterebileceği bilinmektedir. Nitekim Arbib ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli kohort çalışmasında da doğum sonrası WBC sayısında ortalama 2.19 × 10^3/μL'lik bir artış olduğu bildirilmiş ve bu artışın özellikle vajinal doğumlarda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (115). Çalışmamızda da spontan doğum oranı yüksek olduğu için bu bulgunun fizyolojik sınırlar içinde değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

İnflamatuar süreçleri yansıtan bir akut faz reaktanı olan CRP, PPROM'da enfeksiyon tanısında destekleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak Van de Laar ve arkadaşlarının sistematik derlemesi, CRP'nin koryoamniyonit ve neonatal enfeksiyon tanısındaki doğruluğunun sınırlı olduğunu göstermektedir (116). Etyang ve arkadaşlarının daha güncel meta-analiz çalışması da, CRP ve benzeri inflamatuvar belirteçlerin tanısal performansının metodolojik heterojenite ve eşik değer farklılıkları nedeniyle güvenilir olmadığını ortaya koymuştur (117). Bizim çalışmamızda da CRP değerleri, PPROM sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermemiştir. Bu

durum, yalnızca CRP ve WBC artışına dayanarak enfeksiyon tanısı koymanın yanıltıcı olabileceğini ve bu parametrelerin klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Preterm Prematür membran rüptürünün erken dönemde öngörülebilmesi ya da tanısının desteklenmesi amacıyla kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçlerin tanımlanması, güncel araştırmaların odak noktalarından biridir. Mevcut bilimsel veriler incelendiğinde, bu alanda yapılan birçok çalışma, inflamasyon, oksidatif stres ve ekstraselüler matriks bozulmasına ait parametrelerin PPROM ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (15).

Albüminin modifiye bir formu olan IMA' nın ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisiyle meydana geldiği düşünülür. Bu durum, albüminin metal iyonlarına bağlanma kapasitesini azaltır ve IMA'nın seviyesini arttırır. IMA, özellikle hipoksi, asidoz ve oksidatif stresin belirginleştiği durumlarda plazmada yükselerek, doku perfüzyonundaki bozulmaları dolaylı biçimde yansıtan bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (84).

Serum albümin düzeyinin yalnızca miktar açısından değil, aynı zamanda yapısal ve fonksiyonel özellikleri bakımından da değişime uğrayabileceği; özellikle kronik hastalık süreçlerinde bu bozulmaların IMA oluşumuna zemin hazırlayabileceği bilinmektedir (118). Literatürde yer alan çalışmalarda da serum albümin düzeyleri ile IMA arasında negatif korelasyon olduğu ve IMA/albümin oranının hastalık şiddetiyle daha yakın ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (99). Bu bağlamda IMA, yalnızca bir oksidatif stres göstergesi değil, aynı zamanda albümin üzerinden hücresel stres ve hasarı yansıtan daha kompleks bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, IMA'nın yalnızca serum düzeyi üzerinden değerlendirilmesi, özellikle gebelik gibi albüminin fizyolojik olarak değişebildiği durumlarda yanıltıcı olabilir.

Bu çalışmada, IMA'nın PPROM ile ilişkisi değerlendirilmiş; klinik yorum gücünü artırmak amacıyla IMA/albümin oranı (IMAR) da analiz edilmiştir. Bu yaklaşım, yalnızca bir biyobelirtecin düzeyini değil, aynı zamanda onu etkileyebilecek fizyolojik değişkenleri de dikkate alan daha bütüncül bir değerlendirme sağlamaktadır. Ancak korelasyon analizlerinde IMA ve IMAR'ın latent süre, doğum haftası, doğum ağırlığı, WBC ve CRP gibi parametrelerle anlamlı ilişkisi gösterilememiştir (tümü için $p>0,05$) (Tablo 12). Benzer şekilde, doğum haftasına göre ≤34 ve >34 hafta olarak sınıflandırılan gruplar arasında IMA, albümin ve IMAR değerleri açısından farklılık

saptanmamıştır (tümü için p>0,05) (Tablo 14). PPROM ve sebep olduğu preterm doğum ve prematürite gibi durumlar göz önünde alınarak beklendiği üzere latent süre, doğum ağırlığı, Apgar skorları, kan gazı parametreleri ve NICU gereksinimi gibi neonatal sonuçlarda belirgin farklılıklar görülmüştür (tümü için p<0,05). Bu bulgular, IMA'nın hastalığın sürecinden ziyade PPROM'un varlığına işaret eden bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

ROC analizleri, IMA, albümin ve IMAR'ın PPROM tanısında istatiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde ayırt edici biyobelirteçler olduğunu göstermiştir. IMA için AUC 0,607 olup, 10,88 ng/mL üzerindeki değerler PPROM ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (p=0,005). %76 duyarlılık ve %50 özgüllük değerleri, IMA'nın özellikle tarama açısından faydalı olabileceğini, ancak tanı koyduruculuğunun sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır. Düzeltici bir gösterge olan IMAR ise en yüksek AUC değerine (0,650) ulaşmıştır. Albümin düzeylerindeki fizyolojik değişkenliği dengeleyerek IMA'nın klinik yorumlanabilirliğini artıran bu oran, 0,3028 üzerindeki değerlerde PPROM ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (p<0,001). %78,67 duyarlılık ve %50,67 özgüllük değerleri, IMAR'ın da benzer şekilde tarama aracı olarak potansiyel taşıdığını, ancak tek başına tanı koydurucu olmadığını göstermektedir.

5.1. LİMİTASYONLAR

Elde edilen sonuçlar ışığında çalışmamız güçlü yönler barındırsa da bazı sınırlılıkları da göz önünde bulundurmak gerekir. Oksidatif stres belirteci olarak yalnızca serum iskemi modifiye albümin (IMA) düzeyi incelenmiş, mali ve teknik kısıtlılıklar nedeniyle malondialdehit, total antioksidan kapasite veya süperoksit dismutaz gibi diğer biyobelirteçler değerlendirilememiştir. Bu nedenle sonuçlarımız yalnızca IMA ile sınırlıdır ve diğer parametrelerle karşılaştırmalı yorum yapılamamaktadır. Gelecekte, farklı oksidatif stres göstergelerini de içeren çok merkezli ve geniş örneklemli çalışmalar, PPROM'un patofizyolojisindeki oksidatif süreçlerin daha kapsamlı anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, PPROM'lu gebelerde serum IMA düzeyi ve IMA/albümin oranını (IMAR) araştıran literatürdeki az sayıdaki çalışmadan biridir ve multidisipliner tersiyer bir merkezde elde edilen geniş klinik ve neonatal verilerle desteklenmesi nedeniyle güçlü yönlere sahiptir. Bulgularımıza göre, PPROM grubunda serum IMA düzeyi ($p = 0,003$) ve IMAR ($p < 0,001$) anlamlı şekilde yüksek bulunurken, albümin düzeyi ($p = 0,009$) düşük saptanmıştır. ROC analizleri, IMA, albümin ve IMAR'ın PPROM tanısında orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermiştir. Yüksek duyarlılıkları tarama amaçlı kullanım açısından avantaj sağlarken; özgüllüklerinin düşük olması, bu belirteçlerin tek başına tanı koydurucu olmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda IMA düzeyleri ile latent süre, doğum haftası ve neonatal morbiditeler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, bu bulgular oksidatif stresin PPROM'un etiyopatogenezindeki rolünü desteklemektedir. Özellikle risk altındaki gebelerde oksidatif stresin azaltılmasına yönelik stratejiler ve antioksidan tedavilerin önleyici amaçla kullanılmasının gelecekte araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler IMA ve IMAR'ın PPROM'un erken tanısında ve risk değerlendirmesinde yardımcı biyobelirteçler olabileceğini göstermektedir. Klinik uygulamalarda, PPROM riski taşıyan gebelerin izleminde destekleyici nitelikte kullanılabilecek bu parametrelerin, farklı gestasyonel alt grupları da kapsayan daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Böylece, PPROM'un erken tanısı ve zamanında müdahalesi sağlanarak maternal ve neonatal komplikasyonların azaltılmasına katkı sunulabilir.

6. REFERANSLAR

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstetrics & Gynecology. 2003;101(1):178-93.
2. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. Frontiers in immunology. 2014;5:567.
3. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, Woodson M, Polettini J, Syed TA, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. The American journal of pathology. 2014;184(6):1740-51.
4. Bar–Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. The Journal of emergency medicine. 2000;19(4):311-5.
5. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes–review and clinical implications. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2011;49(2):177-84.
6. Sethi HK, Sharma P, Deshmukh A, Saini V, Wadhwa L, N K. Study of maternal serum ischemia-modified albumin and IMA/albumin ratio in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and eclampsia. CHRISMED Journal of Health and Research. 2024;11(1):31-7.
7. Üstün Y, Engin-Üstün Y, Öztürk Ö, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011;24(3):418-21.
8. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2005;32(3):411-28.
9. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. Semin Perinatol. 2017;41(7):409-19.
10. 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. Journal of perinatal medicine. 2018;46(5):465-88.
11. Waldorf KMA, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213(6):830. e1-. e19.
12. Kumar D, Schatz F, Moore R, Mercer B, Rangaswamy N, Mansour J, et al. The effects of thrombin and cytokines upon the biomechanics and remodeling of isolated amnion membrane, in vitro. Placenta. 2011;32(3):206-13.
13. Strauss III JF. Extracellular matrix dynamics and fetal membrane rupture. Reproductive sciences. 2013;20(2):140-53.
14. Garg A, Jaiswal A. Evaluation and management of premature rupture of membranes: a review article. Cureus. 2023;15(3).
15. Menon R, Richardson LS, editors. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. Seminars in perinatology; 2017: Elsevier.
16. Obstetricians ACo, Gynecologists. Prelabor rupture of membranes: ACOG practice bulletin, number 217. Obstet Gynecol. 2020;135(3):e80-e97.
17. Assefa NE, Berhe H, Girma F, Berhe K, Berhe YZ, Gebreheat G, et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study. BMC pregnancy and childbirth. 2018;18:1-7.
18. Lee T, Silver H. Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. Clin Perinatol. 2001;28(4):721-34.
19. Baergen RN. Manual of pathology of the human placenta: Springer Science & Business Media; 2011.

20. Young RR, Jay RM. Method of nerve repair with amnion and chorion constructs. Google Patents; 2012.
21. England MC, Benjamin A, Abenhaim HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. American journal of perinatology. 2013;30(10):821-6.
22. Stone WL, Bailey B, Khraisha N. The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. Front Biosci (Elite Ed). 2014;6(2):318-28.
23. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, Kayisli UA, Lockwood CJ. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. Human reproduction update. 2016;22(4):497-515.
24. Wolde M, Mulatu T, Alemayehu G, Alemayehu A, Assefa N. Predictors and perinatal outcomes of pre-labor rupture of membrane among pregnant women admitted to Hiwot Fana Comprehensive Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia: a retrospective study. Front Med (Lausanne). 2023;10:1269024.
25. Özdemirci Ş, Demirdağ E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Başer E, Yalvaç S, et al. Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(20):3395-9.
26. Harlev A, Levy A, Zaulan Y, Koifman A, Mazor M, Wiznitzer A, et al. Idiopathic bleeding during the second half of pregnancy as a risk factor for adverse perinatal outcome. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2008;21(5):331-5.
27. Choudhary M, Rathore SB, Chowdhary J, Garg S. Pre and post conception risk factors in PROM. Int J Res Med Sci. 2015;3(10):2594-8.
28. Cox S, King M, Casey M, MacDonald P. Interleukin-1 beta,-1 alpha, and-6 and prostaglandins in vaginal/cervical fluids of pregnant women before and during labor. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1993;77(3):805-15.
29. Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, Sibai BM. Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 1993;168(5):1467-73.
30. Kacperczyk-Bartnik J, Bartnik P, Teliga-Czajkowska J, Malinowska-Polubiec A, Dobrowolska-Redo A, Romejko-Wolniewicz E, et al. Results of expectant management in singleton and twin pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. Ginekologia Polska. 2022;93(12):999-1005.
31. Yo Y, Kawasaki K, Moriuchi K, Shiro R, Shimaoka M, Matsumura N, editors. The effect of sexual intercourse during pregnancy on preterm birth: prospective single-center cohort study in Japan. Healthcare; 2023: MDPI.
32. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Reviews in obstetrics and gynecology. 2008;1(1):11.
33. Dayal S, Jenkins SM, Hong PL. Preterm and Term Prelabor Rupture of Membranes (PPROM and PROM). StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2024.
34. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? American journal of obstetrics and gynecology. 2009;201(4):414. e1-. e6.
35. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2005;112:32-7.
36. Abdelfattah LE, Aboshama RA, Abdelbadie AS, Abulhasan MH, Anan MA, Abdelaal II. Different azithromycin protocols for management of preterm prelabour rupture of membranes: a randomized clinical trial. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022;22(1):869.
37. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2006;73(4):659-64.
38. Resnik R, Lockwood CJ, Moore T, Greene MF, Copel JA, RM S. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 9th ed. Philadelphia2019.

39. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;183(4):1003-7.
40. Mercer BM, Rabello YA, Thurnau GR, Miodovnik M, Goldenberg RL, Das AF, et al. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. American journal of obstetrics and gynecology. 2006;194(2):438-45.
41. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. Journal of Perinatology. 2015;35(8):558-60.
42. Abdelazim IA, Makhlouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes. Archives of gynecology and obstetrics. 2012;285:985-9.
43. Birkenmaier A, Ries J-J, Kuhle J, Bürki N, Lapaire O, Hösli I. Placental α-microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. Archives of gynecology and obstetrics. 2012;285:21-5.
44. Thomasino T, Levi C, Draper M, Neubert AG. Diagnosing rupture of membranes using combination monoclonal/polyclonal immunologic protein detection. J Reprod Med. 2013;58(5-6):187-94.
45. Olarinoye AO, Olaomo NO, Adesina KT, Ezeoke GG, Aboyeji AP. Comparative diagnosis of premature rupture of membrane by nitrazine test, urea, and creatinine estimation. International Journal of Health Sciences. 2021;15(6):16.
46. RS G. Premature rupture of membranes. Scott JR GR, Karlan BY, Haney AF,, DN D, editors. Philadelphia: Danforth's Obstetrics and Gynaecology. 9th ed.; Lippincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 108–14 p.
47. Obstetricians ACo, Gynecologists. Prelabor rupture of membranes: practice bulletin no. 188. Obstet Gynecol. 2018;131:e1-e14.
48. Siegler Y, Weiner Z, Solt I. ACOG practice bulletin No. 217: prelabor rupture of membranes. Obstetrics & Gynecology. 2020;136(5):1061.
49. Resnik, Robert; Lockwood, J. C. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. 1877 p.
50. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 2016;127(4):715-25.
51. Roberts D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4.
52. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph Jr GF. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development, Society for Maternal-Fetal medicine, American Academy of pediatrics, and American College of obstetricians and Gynecologists. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(5):406-17.
53. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP, Pregnancy C, Group C. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane database of systematic reviews. 1996;2013(12).
54. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(2):144. e1-. e8.
55. Lee J, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2016;29(17):2727-37.
56. Finneran MM, Appiagyei A, Templin M, Mertz H. Comparison of azithromycin versus erythromycin for prolongation of latency in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. American journal of perinatology. 2017;34(11):1102-7.

57. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 797: Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. Obstetrics & Gynecology. 2020;135:e51-e72.
58. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(10).
59. Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among US maternal–fetal medicine specialists. Obstetrics & Gynecology. 2008;112(1):42-7.
60. Ehsanipoor RM, Shrivastava VK, Lee RM, Chan K, Galyean AM, Garite TJ, et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. American journal of perinatology. 2011;28(06):473-8.
61. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. The lancet. 2008;371(9606):75-84.
62. Van Der Ham DP, Van Der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JHJ, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2012;207(4):276. e1-. e10.
63. Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, et al. Amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM): a randomised controlled trial of amnioinfusion versus expectant management in very early preterm premature rupture of membranes--a pilot study. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2014;18(21):1.
64. Delorme P, Garabedian C. Modalities of birth in case of uncomplicated preterm premature rupture of membranes: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. Gynecologie, Obstetrique, Fertilite & Senologie. 2018;46(12):1068-75.
65. Jung E, Romero R, Suksai M, Gotsch F, Chaemsaithong P, Erez O, et al. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment. American journal of obstetrics and gynecology. 2024;230(3):S807-S40.
66. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clinics in perinatology. 2010;37(2):339.
67. Practice CoO. Committee opinion no. 712: intrapartum management of intraamniotic infection. Obstetrics & Gynecology. 2017;130(2):e95-e101.
68. Walker M, Picklesimer A, Clark R, Spitzer A, Garite T. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. Journal of Perinatology. 2014;34(9):669-72.
69. Clark EA, Varner M. Impact of preterm PROM and its complications on long-term infant outcomes. Clinical obstetrics and gynecology. 2011;54(2):358-69.
70. Wu YW, Colford Jr JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. Jama. 2000;284(11):1417-24.
71. Lawrence SM, Wynn JL. Chorioamnionitis, IL-17A, and fetal origins of neurologic disease. American journal of reproductive immunology. 2018;79(5):e12803.
72. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;192(4):1162-6.
73. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. 1996;97(2):210-5.
74. de Waal K, Kluckow M. Prolonged rupture of membranes and pulmonary hypoplasia in very preterm infants: pathophysiology and guided treatment. The Journal of pediatrics. 2015;166(5):1113-20.
75. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. The Journal of pediatrics. 2013;162(2):236-42. e2.

76. Wu N, Liu T, Tian M, Liu C, Ma S, Cao H, et al. Albumin, an interesting and functionally diverse protein, varies from 'native'to 'effective'. Molecular Medicine Reports. 2023;29(2):24.
77. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. Hepatology. 2005;41(6):1211-9.
78. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clinical Chemistry. 2003;49(4):581-5.
79. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. International journal of cardiology. 2004;97(2):297-301.
80. Ghosh K, Muddeshwar MG, Ghosh K. Ischemia modified albumin test to detect early diabetic complications. The American Journal of the Medical Sciences. 2017;354(5):467-70.
81. Kaya Z, Kayrak M, Gul E, Altunbas G, Toker A, Kiyici A, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism. Heart Views. 2014;15(4):106-10.
82. Cetin M, Oray N, Bayram B, Calan O. The prognostic value of ischemia-modified albumin in patients with sepsis. Nigerian Journal of Clinical Practice. 2021;24(5):680-4.
83. Karaşin SS, Çift T. The role of ischemia-modified albumin as a biomarker in preeclampsia. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2020;42:133-9.
84. Collinson P, Rao A, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. Annals of clinical biochemistry. 2003;40(2):156-60.
85. Pollack Jr CV, Peacock IV WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. Academic Emergency Medicine. 2003;10(5):555.
86. Sinha M, Roy D, Gaze D, Collinson P, Kaski J. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Heart. 2004;90(6):644-.
87. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestiha T, Iakovidou N, Xanthos T. Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. Resuscitation. 2009;80(3):306-10.
88. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot J-M, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. Cerebrovascular Diseases. 2007;23(2-3):216-20.
89. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-Modified albumin level in type 2 diabetes mellitus—Preliminary report. Disease markers. 2008;24(6):311-7.
90. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. Clinical Chemistry. 2002;48(7):1097-100.
91. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry. 2004;50(9):1656-60.
92. Zapico-Muñiz E, Santaló-Bel M, Mercé-Muntañola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordóñez-Llanos J. Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry. 2004;50(6):1063-5.
93. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. American journal of kidney diseases. 2006;47(3):493-502.
94. Cengiz H, Dagdeviren H, Kanawati A, Suzen Çaypinar S, Yesil A, Ekin M, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in early pregnancy loss. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(11):1754-7.
95. Gidenne S, Ceppa F, Fontan E, Perrier F, Burnat P. Analytical performance of the albumin cobalt binding (ACB®) test on the Cobas MIRA® Plus analyzer. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2004;42(4):455-61.

96. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2009;24(4):333-41.
97. Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. Medical Principles and Practice. 2006;15(4):322-4.
98. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? Gut and liver. 2013;7(6):675.
99. Haklıgör A, Kösem A, Şeneş M, Yücel D. Effect of albumin concentration and serum matrix on ischemia-modified albumin. Clinical biochemistry. 2010;43(3):345-8.
100. Onat T, Kırmızı DA, Başer E, Ercan M, Çaltekin MD, Yalçın S, et al. The relationship between oxidative stress and preeclampsia. The serum ischemia-modified albumin levels and thiol/disulfide homeostasis. Turkish Journal Of Obstetrics And Gynecology. 2020;17(2):102.
101. Cetin O, Karaman E, Tolunay HE, Boza B, Cim N, Alisik M, et al. Maternal serum ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in preterm pre-labor rupture of membranes. Ginekol Pol. 2024;95(9):705-10.
102. Kacerovsky M, Vrbacky F, Kutova R, Pliskova L, Andrys C, Musilova I, et al. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. PLoS One. 2015;10(5):e0126884.
103. Longini M, Perrone S, Vezzosi P, Marzocchi B, Kenanidis A, Centini G, et al. Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. Clinical biochemistry. 2007;40(11):793-7.
104. Lu S, Zhao Y, Chen W, Niu Y, Wang D, Jin Z. Hierarchical metal exposure in umbilical cord blood in relation to oxidative stress and AMPK/NF-κB signaling in preterm membrane rupture. Scientific Reports. 2025;15(1):26434.
105. Mathews F, Neil A. Antioxidants and preterm prelabour rupture of the membranes. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005;112(5):588-94.
106. Ozler S, Oztas E, Guler BG, Ergin M, Uygur D, Yucel A, et al. ADAMTS4 and oxidative/antioxidative status in preterm premature rupture of membranes. Fetal and pediatric pathology. 2016;35(4):239-50.
107. Wall PD, Pressman EK, Woods Jr JR. Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection. 2002.
108. Woods Jr J. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes—a review. Placenta. 2001;22:S38-S44.
109. Al Riyami N, Al-Ruheili I, Al-Shezaw F, Al-Khabori M. Extreme preterm premature rupture of membranes: risk factors and feto maternal outcomes. Oman medical journal. 2013;28(2):108.
110. Shree R, Caughey AB, Chandrasekaran S. Short interpregnancy interval increases the risk of preterm premature rupture of membranes and early delivery. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;31(22):3014-20.
111. Cetin O, Karaman E, Tolunay HE, Boza B, Cim N, Alişik M, et al. Maternal serum ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in preterm pre-labor rupture of membranes. Ginekologia Polska. 2024;95(9):705-10.
112. Kacerovsky M, Tothova L, Menon R, Vlkova B, Musilova I, Hornychova H, et al. Amniotic fluid markers of oxidative stress in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(11):1250-9.
113. Ryu HK, Moon JH, Heo HJ, Kim JW, Kim YH. Maternal c-reactive protein and oxidative stress markers as predictors of delivery latency in patients experiencing preterm premature rupture of membranes. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2017;136(2):145-50.
114. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. American journal of obstetrics and gynecology. 2023;228(5):S1222-S40.

115. Arbib N, Aviram A, Gabbay Ben-Ziv R, Sneh O, Yogev Y, Hadar E. The effect of labor and delivery on white blood cell count. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(18):2904-8.
116. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009;147(2):124-9.
117. Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. Systematic reviews. 2020;9(1):141.
118. Yavuz F, Biyik M, Asil M, Dertli R, Demir A, Polat H, et al. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. Turkish journal of medical sciences. 2017;47(3):947-53.