



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE BİR MARKER
OLARAK NEOPTERİN KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ OSMAN ÖZERHAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TUNCAY NAS**

**ANKARA
KASIM 2023**



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE BİR MARKER
OLARAK NEOPTERİN KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ALİ OSMAN ÖZERHAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TUNCAY NAS**

**ANKARA
KASIM 2023**

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Tuncay Nas'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Erdem'e ve tez sürecim boyunca yardımlardan dolayı Doç. Dr. Erhan Demirdağ'a, değerli tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime katkıda bulunan diğer tüm öğretim üyelerimize, hayatımın her anında bana koşulsuz destek sağlamış olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PPRom	3
2.1.1. PPRom Tanımı	3
2.1.2. PPRom Etiyopatolojisi	3
2.1.3. PPRom Risk Faktörleri.....	4
2.1.3.1. Enfeksiyon	4
2.1.3.2. Önceki Gebelikte PPRom Öyküsü.....	5
2.1.3.3. Antepartum kanamalar	5
2.1.4. PPRom’da Tanı	5
2.1.4.1 Tanıya Yardımcı Testler	6
2.1.5. PPRom’da Yönetim ve Tedavi.....	10
2.1.5.1. PPRom OLGULARINDA HAFTAYA GÖRE YÖNETİM.....	12

2.1.5.2. PPRM Olgularında Tedavi Bileşenleri.....	14
2.1.6. Komplikasyonlar.....	19
2.2. Enflamatuvar Belirteçler	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	21
3.2 İmmünolojik Belirteçlerin Analizi	22
3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZET.....	44
9. SUMMARY	46

KISALTMALAR

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AST : Aspartat Aminotransferaz

BPD : Bronkopulmoner Displazi

BPP : Biyofizik Profil

CP : Serebral Palsi

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

GBS : Grup B Streptokok

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GTP : Guanozin Trifosfat

IL-6 : İnterlökin-6

IVH : İntraventriküler Hemoraji

NEC : Nekrotizan Enterokolit

NST : Non-Stress Test

PPROM : Prematür Preterm Membran Rüptürü

RDS : Respiratuvar Distress Sendromu

YDYBÜ : YenidoĒan YoĒun Bakım  nitesi

WHO : World Health Organization



TABLÖLAR

Tablo 1. Haftaya göre PPRÖM’da yönetim.....	13
Tablo 2. ACOG’a göre PPRÖM’da antibiyoterapi prosedürleri.....	16
Tablo 3. PPRÖM ile ilişkili komplikasyonlar.....	19
Tablo 4. Gruplar arasında obstetrik öykü ve neonatal sonuçlarının incelenmesi	24
Tablo 5. Gruplar arasında klinik karakteristik özelliklerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. Gruplar arasında neopterin değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 7. PPRÖM risk durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli	27
Tablo 8. PPRÖM ayırt etmede kullanılan Neopterin değerinin ROC eğrisi.....	28

1. GİRİŞ

Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) 37. gebelik haftasından önce spontan olarak amniyotik membranların yırtılması durumudur. Erken doğumların yaklaşık 1/3'ü PPRÖM kaynaklıdır ve erken doğum için tanımlanmış en sık risk faktörüdür. Tüm gebeliklerin %3 kadarını etkiler. Preterm prematür membran rüptürü yüksek maliyetler gerektiren ve başta koryoamniyonit gibi ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen bir durumdur. Spontan PPRÖM patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genital enfeksiyonlar, önceki PPRÖM öyküsü, antepartum kanama ve sigara kullanımının risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Gebelikte enflamasyonda proenflamatuvar ve antienflamatuvar faktörler arasında hassas bir denge mevcuttur. İmplantasyonda uterin bölgede lokal bir proenflamatuvar bir yanıtın gebeliğin devamının sağlanabilmesi için önemi vardır. Buna karşın postimplantasyon sürecinde ise fetusun immün rejeksiyonunu engellemek için immünosupresif bir ortam yaratılması gerekir. Dolayısıyla gebelik hem enflamatuvar hem de immünosupresif süreçlerin bir arada dengede seyrettiği bir süreçtir.

Neopterin, guanozin trifosfat (GTP) katabolizması ürünü olan ve makrofaj ve monositlerden salınarak hücrel immunitede rol alan bir pürin nükleotididir. Etiyopatolojisinde T lenfositlerin ve makrofajların etkin olduğu hastalıklarda tanı konması, hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve prognozun takibinde etkili bir markerdir. Viral enfeksiyonların, transplant rejeksiyonunun, ciddi sistemik hastalıkların ve pek çok

otoimmün hastalığın takibinde neopterin kullanılır. Gebelikte de gestasyonel yaşın artmasıyla birlikte neopterin değerinde bir artış olduğu bilinmektedir. Obstetride preeklampitik gebelerde, gestasyonel diyabeti olan gebelerde ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi durumlarda marker olarak kullanılmasına dair çalışmalar bulunmakla birlikte literatürde PPRM ve neopterin ilişkisini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Preterm prematür membran rüptürü tanısının konmasında fetal fibronektin düzeyleri, steril spekulum muayenesinde servikal sürüntüde Nitrazin testi, Plasental Alfa Mikroglobulin-1, İnsulin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proterin (IGFBP-1) ve daha invaziv olarak İntraamniyotik İndigo-Karmin İnfüzyonu gibi testler uygulansa bazı olgularda tanı koymada zorluklar yaşanmaktadır. Bu olgularda mevcut bir tarama testinin olmaması da riskli gebelerin önceden belirlenmesini güçleştirmektedir. Bu sebeple, PPRM'un daha erken gebelik haftalarında belirlenebilmesi için neopterin enflamatuvar bir marker olması nedeniyle 'Neopterin PPRM'da bir tarama testi olarak katkıda bulunabilir mi?' sorusuna yanıt bulmak amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PPRM

2.1.1. PPRM Tanımı

Preterm membran rüptürü (PRM) doğum eylemi ve uterin kontraksiyonlar başlamaksızın fetal membranların rüptüre olmasına ve amniyotik mayinin kaybına verilen addır. Preterm prematür membran rüptürü (PPRM) ise 37 haftadan önce olan membran rüptürünü ifade etmektedir (1). Preterm doğumların yaklaşık 1/3'ünde etyolojide rol alır ve tek başına preterm doğumun en sık sebebidir. Tüm gebeliklerin yaklaşık %3 kadarı PPRM ile komplike olur (2-5). PPRM maternal morbiditede de artışa neden olmaktadır. En sık izlenen ve en önemli olan maternal komplikasyon ise koriyoamniyonittir. Genel popülasyonda koriyoamniyonit riski yaklaşık %1 iken; PPRM olgularında yaklaşık %40-70 oranlarında koriyoamniyonit izlenmektedir. Abruptio plasenta da PPRM ile komplike gebeliklerde %2-5 oranlarında izlenmektedir.

2.1.2. PPRM Etiyopatolojisi

Erken Membran Rüptüründe patogenezi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Literatürde ilişkili olarak lokal sitokinlerdeki artış, metalloproteinazlar ve doku

inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, membranları zayıflatacak olan kollajenaz ve proteaz aktivitesindeki artışlar, uterin kontraksiyonlar ve polihidramniyoz gibi intrauterin basınçta artışa neden olacak faktörler gibi pek çok mekanizmayı sorumlu tutan hipotezler mevcuttur (2). Genel olarak PPRom'un ortaya çıkmasının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

PPROM'da maternal, genetik, çevresel ve fizyolojik faktörler etiyolojide bir arada rol alırlar. Major risk faktörü önceki gebelikte PPRom öyküsü olmakla birlikte antepartum kanamalar, polihidramniyoz, sosyoekonomik düzeyde düşüklük, bağ dokusu hastalıkları, düşük vücut kitle endeksi, koriyoamniyonit varlığı, sigara kullanımı, genital enfeksiyonlar da diğer risk faktörleri içindedir (2, 6, 7).

2.1.3. PPRom Risk Faktörleri

2.1.3.1. Enfeksiyon

PPROM etyolojisinde en önemli etkenin enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar süreçler membranın zayıflamasına ve rüptüre olmasına önayak olur. Preterm eylem ve PPRom vakalarının büyük kısmında patojen mikroorganizmaların amniyotik mayide olduğu izlenebilmektedir. Prematürite ile en sık ilişki gösteren mikroorganizmalar Neisseria Gonorrhea, B Grubu Streptokoklar (GBS), Chlamydia Trachomatis, Mycoplasmalar ve Bakteriodes türleri ile diğer anaeroblardır. Ekzojen (enfektif mikroorganizmalar) ve endojen (mekonyum, amniyotik mayi, maternal

dokular) kaynaklı proteazların da PPRM etiolojisinde rolü olduğu düşünölmektedir (8).

2.1.3.2. Önceki Gebelikte PPRM Öyküsü

Çalışmalar önceki gebelikte PPRM öyküsü olan gebelerin sonraki gebeliklerde de PPRM ile karşılaşma riskinin yaklaşık 3 kat arttığını göstermiştir (2). PPRM öyküsü olan hastalara bu durumun tekrarlama riski hakkında detaylı bilgilendirilme yapılmalı ve sonraki gebelikte yakın izlemi sağlanmalıdır (9, 10).

2.1.3.3. Antepartum kanamalar

Birden fazla trimesterde antepartum kanama olması riski yaklaşık 3 ila 7 kat arasında artırmaktadır (5, 6, 11).

2.1.4. PPRM’da Tanı

Komplikasyonların minimize edilmesi ve perinatal sonuçların iyileştirilebilmesi açısından PPRM şüphesinin olduğu durumlarda hastanın detaylı bir fizik muayene ile değerlendirilmesi gerekir. Steril spekulum muayenesinde aktif amniyotik mayii geliş i ya da posterior fornikte göllenme görülmesi, öksürük ya da fundal bası sonrasında servikal ostan aktif mayi geliş i izlenmesi halinde tanı konabilir. Asendan enfeksiyon riskini

artırabileceği için ani doğum ya da acil doğum beklentisi olmayan durumlarda dijital muayene yapılması tercih edilmez. Ancak tanıda sıklıkla ek testlere ihtiyaç duyulur.

Sonografik ölçümlerde amniyotik sıvı volümünün azalmış izlenmesi kesin tanı koydurmaz veya ekarte ettirmez. Ancak neonatal sonuçlar açısından amniyotik sıvı miktarı da hayati önem arz eder (10, 12, 13).

Tanının kesinleştirilemediği, klinik şüphenin olduğu durumlarda başvuru bir takım ek testler mevcuttur.

2.1.4.1 Tanıya Yardımcı Testler

- a) Ferning (Eğrelti Otu) ve Nitrazin testleri
- b) Plasental Alfa Mikroglobulin-1 (PAMG-1)
- c) İnsulin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein (IGFBP-1)
- d) İntraamniyotik İndigo Karmin İnfüzyonu
- e) Fetal Fibronektin
- f) Alfa Feto Protein (AFP) ve Plasental Protein 12 (PP12)
- g) Diğer testler

a- Ferning ve Nitrazin Testleri

Nitrazin testi steril spekulum muayenesinde aşikâr bir amniyotik mayi izlenemiyorsa vajen pH'nın tespit edilmesi bize klinik şüphe olan durumlarda fikir verebilir. Vajen pH'ı gebelikte 4,5-6,0 arasında, amniyotik mayinin pH'ı ise 7,0-7,3

aralığındadır. Nitrazin kağıdının boyanması ve renk değıştirmesi asidite farkını ortaya koyar ve tanı için yönlendiricidir. Yaklaşık %5 kadarında uzamış membran rüptürü gibi yeterli örneğin alınamayacağı durumlarda nitrazin testi yanlış negatif sonuç verebilirken, kan, seminal sıvı gibi sıvılarla kontaminasyon, vajinal enfeksiyon gibi durumlarda da yanlış pozitif sonuç verebilir (14, 15).

Ferning testi ise vajinal sürüntü örneğinin bir lama yayılıp kurutulmasının ardından düşük ışıklı bir mikroskop aracılığıyla incelenmesi yoluyla yapılan bir testtir. Amniyotik mayiinin servikal mukusun aksine mikroskop altında dallanma gösterdiği izlenir. Dallanma sebebi amniyotik mayideki proteinler, elektrolitler ve karbonhidratların konsantrasyonudur (16). Bu dallanmanın görüldüğü durumlarda test pozitif kabul edilir.

b- PAMG-1 (Amnisure)

Plasental Alfa Mikroglobulin-1 (PAMG-1) desidual hücrelerden salınan ve amniyotik mayiide yüksek, maternal kanda düşük, servikovajinal salgılarda ise çok daha düşük miktarda bulunan bir proteindir. Geleneksel testler olan Ferning ve Nitrazin testlerinden daha üstün olan non-invaziv bir testtir. Ayrıca seminal örnek, vajinal enfeksiyon veya kan ile kontaminasyonun da test sonucunu etkilememesi ile avantajlıdır (17-19). Yapılmış olan geniş çalışmalarda testin duyarlılığı yaklaşık % 94,4-98,9 özgülük ise %87,5-100 arasında bulunmuştur (20). Steril çubuk vajene yerleştirilerek servikal ostan ve fornikslerden yaklaşık sürüntü örneği alınır. Yaklaşık 10 dk gibi bir

sürede sonuç alınmaktadır. Çift çizginin izlendiği koşullarda test pozitif kabul edilir. Testin uygulanması ile ilgili en önemli sorun maliyettir. Bu yüzden sıklıkla klasik testler yardımıyla tanısının konmasında şüphe duyulan hastalarda doğru tanının konabilmesi ve tedavi prosedürlerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (21, 22).

c- IGFBP-1 (Actim PROM)

IGFBP-1 amniyotik mayide konsantrasyonu diğer vücut sıvılarına oranla daha yüksek olan bir proteindir. Desidual hücrelerden ve plasentadan salgılanır. Kullanımı basit olan bir immünokromatografik testtir. Dipstickle bakıldığında çift mavi çizgi görülmesi ile tanı konur. Membran rüptüründen sonra 12 saati geçen sürelerde IGFBP-1 vajinal proteazlarca yıkılacağından ilk 12 saat içerisinde uygulandığında daha doğru sonuç verir. Dolayısıyla rüptürün üzerinden 12 saatten fazla süre geçtiğinde yanlış negatif sonuçla karşılaşılması mümkündür (21, 22). Minimal miktarda kan, semen ve idrar test sonucunu etkilemezken masif vajinal kanama durumunda kandaki IGFBP-1 nedeniyle yanlış pozitif sonuç olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Testin sensitivitesi %95-100 aralığında iken spesivitesi %93-98 arasında değişkenlik göstermektedir ve testin prediktif değeri yaklaşık %98'dir (21, 23).

d- İntraamniyotik İndigo Karmin İnfüzyonu

Ultrasonografi eşliğinde amniyosentez yöntemiyle doğrudan amniyotik kese içerisine 9 cc izotonik salin içerisinde 1 cc İndigo Karmin boya infüzyonu yapılır. Ardından vajene bir steril tampon yerleştirilerek boyanın vajene geçişinin varlığı izlenir.

Yarım saat içerisinde vajendeki tampoında mavi renkli boya izlenirse test pozitif kabul edilir (13). Hem fetal hem de maternal açıdan invaziv bir işlem olması, abruptio plasenta, iyatrojenik rüptür ve enfeksiyon riskleri nedeniyle rutin uygulamalarda sık tercih edilmemekte, yerine noninvaziv yöntemlere başvurulmaktadır (15, 22, 24).

e- Fetal Fibronektin

Fibronektin fetal membranların plasenta ve desiduaaya yapışmasında rol alan kompleks bir glikoprotein yapısıdır. Seminal sıvıda ve maternal kanda da seviyesinin yüksek olması nedeniyle kontaminasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (22). Vajinal örneklemelerde fetal fibronektinin negatif izlenmesi membran rüptürü olmadığına dair önemli bir göstergedir. Pozitif sonuç ise desidua ile koryon arasındaki ilişkide bir kesiklik olduğunu göstermektedir. İntakt membranlarda da plasental dekolman, uterin kontraksiyon varlığında, subklinik enfeksiyon varlığında da pozitif görülebilir (22, 25).

f- AFP ve PP12 (ROM Plus)

PPROM tanısında başvuru olan bir monoklonal/poliklonal antikor kombinasyon testidir. PP12 gebelik boyunda amniyotik mayide bulunan ve plasentayla fetal membranlardan salınan bir proteindir. AFP ise yolk sak ve fetal karaciğerden sentezlenir ve seviyesi gebelik haftası ilerledikçe artar. Maternal kanda konsantrasyonu 28-32. gebelik haftaları arasında maksimum düzeye ulaşır ve 3. Trimesterde düzeyleri düşmeye

başlar (26). Test diğer ticari testlere benzer şekilde strip yardımıyla uygulanır. Tek çizgi varlığında test pozitif kabul edilir. Test kan ile kontaminasyondan etkilenmez. Yapılmış çok merkezli çalışmalarda konvansiyonel testlere göre duyarlılığı daha yüksek (%99 - %85) ancak özgüllüğü daha düşük (%91-98) olarak izlenmiştir (27).

g- Diğer Testler

Vajinal mayide normalde bulunması beklenmeyen AFP, Prolaktin, Diamino-oksidadın vajenden alınan sıvı örneklerinde görülmesi de membran rüptürü tanısında yardımcı olabilir (16, 19, 28). Vajinal mayide AFP seviyesinin tayini düşük maliyetlidir ancak vajende kan varlığında yanlış pozitif sonuç verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üre, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), interlökin-6 (IL-6) ve 8, β -HCG gibi üzerinde çalışmalar devam eden faktörler de mevcuttur (24). Ancak rutin uygulamada kullanılabilmeleri için yeterli çalışma yoktur.

2.1.5. PPRÖM’da Yönetim ve Tedavi

Fetusun iyilik hali değerlendirmesine göre acil müdahale gerekliliği değerlendirildikten sonra gebelik haftasına göre bir yönetim kararı verilir. Gebelik yaşı yönetimde en önemli faktördür (29). Gestasyonel yaş son menstrüasyon tarihi, ultrasonografik bulgular ve klinik öykü yardımıyla belirlenmelidir. Fetusun iyilik hali ve prezantasyonu, gestasyonel yaş ve akciğer maturasyonu, maternal enfeksiyon varlığı,

servikal olgunlaşma ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve mevcut yoğun bakım servisinin yeterliliği yönetim kararını etkileyecek olan önemli etmenlerdir (30).

Yaklaşımında öncelikli nokta doğum indüksiyonu veya acil sezaryen kararının mı verileceği yoksa ekspektan yaklaşımın mı izleneceğinin belirlenmesidir. Özellikle erken preterm olan fetüslerde prematüriteye bağlı morbiditeleri azaltmaya yetecek zaman varsa ekspektan yaklaşımın faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31). Obstetrik yaklaşım ve klinik durumdan bağımsız olarak PPROM ile komplike gebeliklerin yaklaşık %50'si 1 hafta içerisinde doğum ile sonuçlanmaktadır (2).

Gebelik haftasının ilerlemesini sağlamak amacıyla ekspektan yaklaşılacak hastalarda olası riskler, komplikasyonlar ve faydalar değerlendirilerek yaklaşım belirlenmelidir. Maternal ve neonatal komplikasyonlar ve olası maternal ve neonatal sonuçlar arasında denge gözetecek bir optimum yaklaşımın varlığı tartışmaların hala devam ettiği bir konudur (32). Akut vajinal kanama varlığı, intrauterin enfeksiyon veya koriyoamniyonit düşündürecek fizik muayene bulguları da değerlendirilmeli ve bu değerlendirme sonuçlarına göre gerekirse acil doğum indüksiyonu veya sezaryen kararında göz önünde bulundurulmalıdır. Ekspektan yaklaşımda düzenli sonografik ölçümlerle fetal gelişimin ve amniyotik mayii hacminin değerlendirilmesi elzemdir. Viabilite sınırını geçmiş fetuslarda akut komplikasyon riskinin yüksekliği nedeniyle bu hastalar hospitalize edilerek izlenir, ayaktan tedavi önerilmemektedir. Ekspektan yaklaşımda acil doğum gerektirecek abruptio plasenta, fetal distress ve fetal malprezantasyon gibi riskli durumlar açısından tetikte olunmalıdır. İdrar kültüründe üreme veya annede Grup B Streptokok taşıyıcılığının varlığı kültür ile teyit edilmeli,

kültür sonuçlarının olmadığı koşullarda ise dikey geçiş açısından risk değerlendirilerek ona göre bir tedavi şeması planlanması önerilir (33). Takibin yapıldığı merkezde yenidoğana akut resüsitasyon uygulanabilecek koşullar ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi mevcut olmalıdır. Bunların sağlanamadığı koşullarda annenin yeterli fiziki donanımına sahip bir ekibin olduğu başka bir merkeze transferi planlanabilir.

2.1.5.1. PPRM OLGULARINDA HAFTAYA GÖRE YÖNETİM

Gestasyonel haftaya göre PPRM vakalarına nasıl yaklaşılması gerektiği Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1. Haftaya göre PPRom'da yönetim

Gebelik Haftası	Yönetim
Term (37 hafta ve üstü)	• GBS profilaksisi • Enfeksiyon mevcutsa tedavi • Doğum (indüksiyon aracılığıyla veya endike ise sezaryen ile)
Geç Preterm (34 hafta 0 gün – 36 hafta 6 gün arası)	• Ekspektan yaklaşım veya doğum (indüksiyon veya endike ise sezaryen ile) • Daha önce uygulanmamış ise tek kür kortikosteroid uygulanabilir ancak tartışmalı • Öncelikli amaç prematürite kaynaklı komplikasyonları minimize etmek • 34 haftadan sonra ekspektan yaklaşımın aşikar faydası gösterilememiş • GBS taraması ve profilaksisi • Enfeksiyon mevcutsa tedavi ve doğum
Preterm (24 hafta- 33 hafta 6 gün arası)	• Ekspektan yaklaşım, akciğer maturasyonuna göre izlem • Latent dönemi uzatabilmek için antibiyoterapi • Yeterli akciğer maturasyonu varsa doğum planlanabilir • Yeterli akciğer maturasyonu yoksa tek kür kortikosteroid ve 34. haftaya kadar yakın klinik izlem • Enfeksiyon mevcutsa tedavi ve doğum • İlk başvuruda GBS kültürü için vajen ve rektumdan sürüntü örneği alınması ve GBS profilaksisi • Nöropteksiyon amaçlı magnezyum sülfat (32 hafta ve altı gebeliklerde)
Previa (24 hafta altı)	• Aileye detaylı danışmanlık verilir • Ekspektan yaklaşım veya doğumun indüklenmesi • Şiddetli nörohelişimsel anomaliler, serebral palsi, hidrosefali gibi ciddi morbiditelerle ilişkili • 20 hafta üstü gebeliklerde antibiyoterapi planlanabilir • GBS profilaksisi, tokolitik, kortikosteroid ve magnezyum sülfat önerilmemektedir.

2.1.5.2. PPR0M Olgularında Tedavi Bileşenleri

a- Kortikosteroid

Prematüre doğum beklenen gebeliklerde membran rüptüründen bağımsız olarak akciğer olgunlaşmasını desteklemek için kortikosteroidlere başvurulur. Antenatal kortikosteroid uygulanırken intramüsküler olarak 12 mg betametazon 24 saat arayla olmak üzere 2 kere veya 6 mg deksametazon 12 saatte bir olarak 4 kere uygulanır (34). İki preparatın da yenidoğanın majör morbiditelerini azaltmada etkinliği benzer bulunmuştur(35). Kortikosteroidlerin en yüksek etkinliklerini göstermesi için uygulama üzerinden 24 saat geçmesi gerekmektedir, uygulamanın üzerinden 7 gün geçtiğinde ise etkilerinde azalma gözlenir. Ancak 24 saatten kısa süreli tedavide dahi mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkinlikleri olduğu izlenmiştir ve uygulanmaları önerilir.

24 hafta 0 gün ile 33 hafta 6 gün arasındaki gebeliklerde PPR0M meydana gelmesi halinde doğumun 24 saat ile 7 gün arasında olması bekleniyorsa kortikosteroid önerilir (36). 1 hafta içerisinde doğumun gerçekleşmemesi halinde planlanan doğum öncesi pulmoner maturasyon tekrar değerlendirilir ve gerekliliği halinde kortikosteroid dozunun tekrarlanması önerilir.

PPROM vakalarında dozlar tamamlandıktan sonra latent periyodun uzaması halinde hatırlatma dozu uygulanması hakkında yeterli veri mevcut olmamakla birlikte kortikosteroid uygulamasının üzerinden 14 günden fazla geçmiş olan 34 hafta altı vakalarda 7 gün içerisinde doğum bekleniyorsa uygulanması önerilir (34, 37). Güncel çalışmalarda 34 hafta 36 hafta 6 gün arasında olan ve daha önce kortikosteroid

uygulanmamış olan gebeliklerde de kortikosteroid kullanımının pulmoner morbiditeleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (38, 39).

Mevcut çalışmaların metanalizlerinde PPRom sonrası antenatal kortikosteroid uygulanan ve uygulanmayan olgular karşılaştırıldığında enfeksiyon açısından hem annede hem fetüste risk artışı olmadığı, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit (NEC), respiratuar distress sendromu (RDS) riskinin azaldığı ortaya konmuştur (34, 40, 41).

b- Antibiyoterapi

PPROM vakalarında ekspektan izlenecek vakalarda antibiyoterapi yüksek önem taşır. Oluşabilecek subklinik enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi, erken doğum riskini azaltarak gebelik haftasını olabildiğince ilerletebilmek ve buna sekonder gelişebilecek morbiditeleri en aza indirmek, enfeksiyona sekonder meydana gelebilecek morbiditeleri engellemek ve fırsatçı yenidoğan enfeksiyonlarının önüne geçebilmek için antibiyoterapiye başvurulur (42). Tedavi verilen gebelerde gebelik süresinin 3 haftaya kadar uzatılabildiği izlenmiştir (43). Birden fazla farklı tedaviden fayda gördüklerinin ispat edilmiş olması nedeniyle kesin bir en faydalı antibiyoterapi rejimi yoktur (44). ACOG'un güncel önerisi viabiliteyi geçmiş ancak 34 haftadan küçük olan PPRom'lu gebelerde latent sürenin daha uzun tutulabilmesi amacıyla 7 gün süreyle bir antibiyoterapi planlanmasıdır. Önerilen antibiyoterapi rejimleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. ACOG’a göre PPROM’da antibiyoterapi prosedürleri

Penisilin alerjisi mevcut	48 saat süreyle 6 saatte bir Ampisilin 2 g intravenöz (IV) Ardından 5 gün süreyle 8 saatte bir Amoksisilin 250 mg oral (PO) + 48 saat süreyle 6 saatte bir Eritromisin 250 mg IV Ardından 5 gün süreyle 8 saatte bir Eritromisin 333 mg PO
Penisilin alerjisi yok	48 saat süreyle Klindamisin 900 mg IV + Gentamisin 5mg/kg IV Ardından 5 gün süreyle 8 saatte bir Klindamisin 300 mg PO + 48 saat süreyle 6 saatte bir Eritromisin 250 mg IV Ardından 5 gün süreyle 8 saatte bir Eritromisin 333 mg PO

Eritromisine erişimin olmadığı veya hasta tarafından tolere edilemediği koşullarda oral yolla 1 gram Azitromisin tek doz uygulanmasını önermektedir(23, 45). Antibiyoterapi uygulanan hastalarda ileri evre nekrotizan enterokolit, respiratuar distress sendromu, kronik akciğer hastalıkları ve GBS’ye bağlı yenidoğan sepsisi gibi olumsuz sonuçlarda azalma izlenmiştir (46).

Gebelikte GBS kolonizasyonu en önemli neonatal morbidite ve mortalite nedenlerinden olup erken neonatal sepsiste en önde gelen nedendir(47). PPROM’lu gebeler GBS taşıyıcılığı açısından taranmalıdır. Preterm eylem tehdidi olan gebelerde son 5 hafta içerisinde alınmış negatif GBS kültürü olmadığı koşulda GBS profilaksisi endikasyonu vardır (46). Doğum eyleminden en az 4 saat önce olacak şekilde IV penisilin enjeksiyonu alternatiflerden biridir.

c- Tokoliz

PPROM'da tokolitik kullanımı tartışmalıdır ve kullanımı hakkında yeterli veri mevcut değildir (48). Tokolitik kullanımı ile latent periyodun uzaması, ilk 48 saat içinde daha düşük doğum riski olması açısından olumludur ancak 34 hafta öncesinde kullanımında koriyoamniyonit açısından yüksek taşır (49). Tokolitiklerin PPRM vakalarında kullanımında esas amaç uygulanan kortikosteroidler başta olmak üzere antibiyoterapi ve nöroprotektif magnezyum sülfat kullanımı gibi tedaviler için zaman kazandırmaktır. Bu nedenle klasik olarak 48 saat süreyle uygulanır, daha uzun süreli kullanım önerilmez. Koriyoamniyonit varlığında, aktif doğum eylemi varsa, fetal monitörizasyonda güven vermeyen bulgular varsa kullanılmamalıdır (48).

d- Magnezyum Sülfat

23 ila 32. Gestasyonel haftalar arasında uygulanan magnezyum sülfat sonrasında erken doğumda orta ve şiddetli serebral palsi riskinde azalma izlenir(50-52). Magnezyum sülfatın yenidoğanın beyinde vasküler dengesizliği, hipoksik hasarı uyarıcı aminoasit ve sitokin hasarını azaltarak serebral palsi riskini azalttığı düşünülmektedir (53).

e- Doğum Şeklinin Belirlenmesi

PPROM vakalarında doğum şeklinin esas belirleyicisi obstetrik endikasyonlardır. Sezaryen doğum oranları ise gestasyonel yaşla ters korelasyon göstermektedir (54, 55). PPRM vakalarında gestasyonel yaş ne kadar küçükse prezentasyon anomalileri, kord

prolapsusu, abruptio plasenta ve şiddetli koriyoamniyonit gibi komplikasyonların ortaya çıkma sıklığı ve gebeliğin sezaryen doğum ile sonuçlanma olasılığı o kadar fazladır. Yine PPRM olgularında amniyon mayiinde azalma sebebiyle fetal kord basısı, fetal distres, abruptio plasenta oranlarında da artış ve buna dayalı olarak sezaryen oranlarında artış izlenmektedir (55, 56).

f- Serklaj

Servikal serklaj uygulaması yapılan gebeliklerin yaklaşık olarak %25'i PPRM ile komplike olur (57). Öncesinde serklajı olanlarda PPRM meydana geldiği andan itibaren potansiyel riskler nedeniyle alınması önerilir. Serklajın bırakılmasının kortikosteroid kullanımı ve etki süresi için zaman kazandırabileceği düşünülmekle beraber fayda ve riskleri net olarak belirlenememiştir (58).

g-Fetal Monitorizasyon

Fetusun iyilik halini değerlendirebilmek amacıyla Non-Stress Test (NST), amniyotik mayi ölçümü, fetal hareket sayımı, biyofizik profil (BPP) kullanılabilir. Testlerin ne sıklıkta yapılması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Testlerin düzenli uygulanarak hastanın takibinin yapılmasının perinatal sonuçlar üzerindeki fayda veya zararına yönelik yeterli çalışma yoktur (59). Bunlarla birlikte amniyotik mayii ölçümü ile oligohidramniyoz izlenen durumlarda kord basısında artış ve latent dönemde kısalma açısından dikkatli olunmalıdır. Ancak diğer testler gibi amniyotik mayi hacminin de fetal ve neonatal sonuçları göstermede tahmin değeri düşüktür (60).

2.1.6. Komplikasyonlar

Ekspektan yaklaşım enfeksiyon başta olmak üzere komplikasyonlarla karşılaşma riskini artırmaktadır (61). PPRM vakalarında fetüs ile ilgili risklerin en önemlisi prematürite ile ilişkili komplikasyonlardır. PPRM ile ilişkili komplikasyonlar Tablo 3'te belirtilmiştir (2, 62, 63).

Tablo 3. PPRM ile ilişkili komplikasyonlar

Maternal Komplikasyonlar	Fetal, Antenatal ve Neonatal Komplikasyonlar
Koriyoamniyonit	Kord prolapsusu
Endometrit	Abruptio placenta
Postpartum hemoraji	Fetal distress
Yara yeri enfeksiyonu	Oligohidramniyoz
Rest plasenta	Prezentasyon anomalileri
	Respiratuvar distress sendromu (RDS)
	Prematürite ilişkili retinopati (ROP)
	İntraventiküler Hemoraji (İVH)
	Nekrotizan Enterokolit (NEC)
	Uzun süreli yoğun bakım yatış ihtiyacı
	Pozitif basınçlı oksijen ihtiyacı
	Yenidoğan Ölümü
	İntrauterin Fetal ölüm

2.2. Enflamatuvar Belirteçler

Enflamatuvar belirteçler; enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanser tipleri, cerrahi sonrası izlemde ve hemodiyaliz hastalarının izleminde kullanılmaktadır(64-67). Gebelikte de enflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde hafif bir artış ve hücrel immün yanıtta zayıf bir aktivasyon olduğu izlenir(68, 69). Neopterin insan makrofajlarınca

İnterferon Gama uyarısı sonucu sentezlenen ve hücrel immün sistemin aktivasyonunun işaretçisi olarak bilinen bir biyomoleküldür (64, 70, 71). Greft doku alıcılarında greft rejeksiyonu ile ilişkili komplikasyonların gelişmesi halinde de neopterinin artış gösterdiği bilinmektedir(72). Neopterinin yüksek konsantrasyonlarının preterm doğum riskiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(69).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmamız prospektif olarak yapılmış olup Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun / / tarihli sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Mayıs 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalı polikliniğine başvurmuş olan 24-34 hafta PPRom tanısı almış gebeler ve aynı gebelik haftasındaki komplike olmamış gebeler dahil edildi. Total olarak 45 tane PPRom ile komplike gebe ve 45 sağlıklı gebe dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Maternal yaşı 17'den küçük veya 45ten büyük olması
- Gebelikle ilişkili preeklampsi, GDM gibi ek komplikasyonlar
- Bilinen fetal veya plasental anomali olan hastalar
- Çoğul gebelikler

PPROM vakalarında tanı için steril spekulum muayenesinde aşıkam amniyotik mayi gelişini, posterior fornikte göllenme varlığı veya PAMG-1(Amnisure) testinin pozitif olması kriter alındı.

Çalışmaya katılım gösteren gebelere çalışma hakkında detaylı bilgilendirme yapıldıktan sonra aydınlatılmış onamları alınan hastalardan kan numuneleri alınmıştır. Alınmış olan numuneler 2500 Devir/dk'da 20 dakika santrifuj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri analiz zamanına kadar –40 ° C derece dolapta muhafaza edildi.

3.2 İmmünolojik Belirteçlerin Analizi

Hasta grubundan PPROM ile başvuru anında, kontrol grubunda ise benzer gestasyonel özelliklerdeki hastalardan karşılaştırılan PPROM örnekleri ile aynı gestasyonel haftada iken serum örnekleri alınmıştır. Alınan Numuneler AYBAYTECH Biyoteknoloji laboratuvarında analiz edilmiştir.

Serum neopterin düzeylerinin belirlenmesinde Enzyme immuno-assay tekniği kullanılmıştır. Test prosedürü üretici talimatları dahilinde enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri (Immunoguide marka, IG-AB501U, <10% for neopterin range 2,54 nmol/L) kullanılarak yapılmıştır.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki kategorik değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

PPROM riski durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde “Binary Lojistik Regresyon analizi: Backward LR modeli” kullanılmıştır. PPROM durumunu ayırt etmede kullanılacak olan cut-off değerinin belirlenmesinde “ROC analizi” kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 45 PPROM ile komplike gebe, 45 tane de sağlıklı gebe incelenmiştir. Gruplar arasındaki obstetrik öykü ve neonatal sonuçlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Gruplar arasında obstetrik öykü ve neonatal sonuçlarının incelenmesi

Değişken	Sağlıklı (n=45)		PPROM (n=45)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	
Servikal yetmezlik öyküsü					
Yok	45	100,0	40	88,9	$\chi^2=5,294$ p=0,021
Var	-	-	5	11,1	
PPROM öyküsü					
Yok	45	100,0	41	91,1	$\chi^2=4,186$ p=0,041
Var	-	-	4	8,9	
Preterm eylem öyküsü					
Yok	44	97,8	36	80,0	$\chi^2=7,200$ p=0,007
Var	1	2,2	9	20,0	
YYBÜ yatışı					
Yok	45	100,0	33	73,3	$\chi^2=13,846$ p<0,001
Var	-	-	12	26,7	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

PPROM grubunda servikal yetmezlik öyküsü (%11,1) kontrol grubuna göre (%0) anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p=0,021). Bununla birlikte PPROM öyküsü çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi (%8,9 vs %0, p=0,041). Ayrıca preterm eylem öyküsü PPROM grubunda anlamlı olarak fazla tespit edildi (%20 vs %2,2, p=0,007). Beklendiği üzere yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olmayanların ağırlıklı

olarak sağlıklı grupta olduğu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olanların ise tamamının PPRM grubunda olduğu belirlenmiştir. YDYBÜ yatış oranları çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi (%26,7 vs %0, p<0,001)

Gruplar arasındaki klinik karakteristik özellikler Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplar arasında klinik karakteristik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı (n=45)		PPROM (n=45)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan	$\bar{X} \pm S. S.$	Medyan	
		[IQR]		[IQR]	
Gebelik yaşı	30,17±2,39	30,3	30,16±2,39	30,3	t=0,000
		[3,8]		[3,8]	p=1,000
Anne yaşı	27,73±4,32	27,0	28,51±4,76	28,0	t=-0,811
		[8,0]		[6,0]	p=0,420
Gravida	1,80±0,73	2,0	2,27±0,96	2,0	Z=-2,314
		[1,0]		[2,0]	p=0,021
Parite	0,78±0,88	0,8	0,91±0,76	1,0	Z=-1,066
		[1,0]		[1,0]	p=0,286

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplar arasında gebelik yaşı, anne yaşı ve parite değerleri istatistiksel olarak benzer tespit edilmiştir (p>0,05). Klinik özelliklerden sadece gravida sayılarının

PPROM grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($1,80 \pm 0,73$ vs $2,27 \pm 0,96$, $p=0,021$).

Gruplar arasındaki serum neopterin düzeyleri Tablo 6’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6. Gruplar arasında neopterin değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Sağlıklı (n=45)		PPROM (n=45)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan	
		[IQR]		[IQR]	
Neopterin	$10,23 \pm 1,26$	10,5 [1,9]	$10,94 \pm 1,45$	10,7 [2,6]	$Z=-2,281$ $p=0,023$

*Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Gruplara göre neopterin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-2,281$; $p=0,023$). PPROM grubundakilerin neopterin değerleri, sağlıklı gruptakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

PPROM riskini artırabilecek anlamlı değişkenler Tablo 7’de gösterilmiştir.

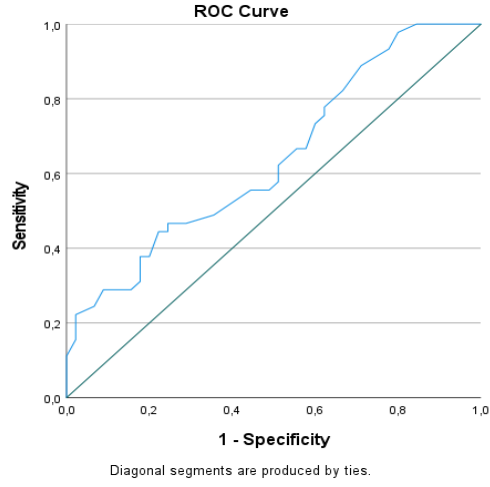
Tablo 7. PPRom risk durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli

Değişken	B	SE	Wald	sd	p	OR	95% Güven	
							Aralığı (OR)	
							Alt	Üst
Gravida	0,829	0,292	8,054	1	0,005	2,292	1,293	4,064
Neopterin	0,511	0,186	7,578	1	0,006	1,668	1,159	2,400
Sabit	-7,093	2,240	10,026	1	0,002	0,001		
CCR=74,3%	$\chi^2_{(8)}=4,699$; p=0,789							

PPROM risk durumu baz alınarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; tek değişkenli analizde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak nihai optimal model tabloda verilmiştir. Modelde; gravida değerlerinin, PPRom risk durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gravida 1 birim arttığında, PPRom riski 2,292 kat artacaktır (OR=2,292). Aynı şekilde, neopterin değerlerinin, PPRom risk durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir. Neopterin 1 birim arttığında, PPRom riski %66,8 artacaktır (OR=1,668, CI: 1,159-2,400, $p=0,006$).

PPROM grubunu ayırt etmede kullanılabilecek Neopterin değeri Tablo 8'deki ROC analizi ile gösterilmiştir.

Tablo 8. PPRM ayırt etmede kullanılan Neopterin değerin ROC eğrisi



Değişken	Alan	SH	p	%95 güven aralığı		Cut-off
				Alt sınır	Üst sınır	
Neopterin	0,640	0,058	0,023	0,526	0,753	$\geq 10,950$

PPROM risk durumu için neoterin cut-off değerinin %56,7 sensivite ve %75,6 spesifite ile $\geq 10,950$ olarak tespit edilmiştir (AUC=0,640; $p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Gelişen tetkik ve tedavi imkanlarına karşın PPRom tanısının konmasında bazı olgularda zorluklarla karşı karşıya kalınmaktadır. Bu olgularda steril spekulum muayenesinde nitrazin testi ve ferning testi gibi nonspesifik testler, servikal sürüntü örneğinde Plasental Alfa Mikfroglobulin-(PAMG-1) ve İnsulin Benzeri Büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) gibi moleküllerin taranması ve hatta İntraamniyotik İndigo-Karmin İnfüzyonu gibi daha riskli ve invaziv işlemlere kadar pek çok farklı tanı yöntemine başvurulmaktadır. Ancak bu yöntemler PPRom tablosu ortaya çıktıktan sonra tanıya yardımcı olabilmektedir ve erken tanı koydurmada yetersiz kalabilirler. Günümüzde PPRom erken tanısının konmasına yardımcı genel geçer kabul edilmiş bir yardımcı test bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızın öncelikli amacı PPRom tanısı almış olan gebelerin neopterin düzeylerinin kontrol grubundaki sağlıklı gebeler ile karşılaştırılarak neopterin PPRom erken tanısı konmasında anlamlı bir belirteç olarak kullanılabilme olasılığını değerlendirmektir. Yanı sıra doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacını da değerlendirerek neonatal sonuçlarla neopterin düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğine dair ikincil bilgiler edinmeyi amaçladık. Böylece ilerleyen dönemlerde PPRom kaynaklı olabilecek en başta prematüre doğumların ve olası diğer morbiditelerin ve mortalite riskinin önüne geçmeyi hedefledik.

Literatürde bu amaçla neopterin düzeylerinin ölçümünün yapıldığı çalışmaya rastlanmamakla birlikte günümüzde PPRom açısından kullanılabilir üzerinde konsensus

oluşmuş bir belirteç de henüz tespit edilememiştir. Çalışmamızda ana bulgu PPRom ile komplike gebelerin aynı hafta komplike olmamış sağlıklı gebelerle kıyaslandığında anlamlı düzeyde artmış neopterin düzeylerinin izlendiği idi.

PPROM vakalarında yaklaşımı belirleyen öncelikle değişken gebelik haftasıdır. Fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına gebelik haftasının mümkün olduğunca ilerlemesine imkân sunulması gerekmektedir. Ancak bu yaklaşım ile fetal distress, koriyoamniyonit, abruptio plasenta ve kord prolapsusu gibi ciddi komplikasyonların gelişebileceği de göz ardı edilmemelidir (41). Bu yüzden PPRom vakaları için uygun ve kullanılabilecek belirteçler belirlenerek bu hasta grubunun erken teşhis ve tedavisi hem latent sürenin uzatılabilmesi hem de daha iyi neonatal sonuçlar elde edilebilmesi açısından oldukça önemlidir.

Neopterin immün sistem aktivasyonu ve enflamasyonun önemli bir göstergesidir (73). Serumda yükselmiş neopterin seviyelerinin immün sistem aktivasyonunun önemli bir belirteci olduğu kabul edilir (74). Gebelik hassas bir enflamatuvar dengenin olduğu kronik enflamatuvar bir süreçtir. PPRom ile komplike olan gebelerde bu enflamatuvar dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda PPRom gelişmesine sekonder olarak neopterin düzeylerindeki artışın sebebini gebelikteki proenflamatuvar ve immunsupresif dengenin bozulmasına ve enflamatuvar süreçlerin baskın hale gelmesine bağlamak mümkündür. Yine gebelik haftası arttıkça neopterin düzeylerinin artmış olması gebeliğin kronik enflamatuvar bir süreç olması ve hafta ilerledikçe bu enflamatuvar yanıtın artmış olması ile de açıklanabilir.

PPROM vakalarında neopterin düzeyleri üzerine yeterli çalışma olmamakla birlikte neopterin düzeyleri başta preterm eylem, gestasyonel diyabetes mellitus ve tekrarlayan gebelik kayıpları olmak üzere çeşitli obstetrik komplikasyonlarda neopterin seviyelerinin değerlendirilmesine dair çalışmalar mevcuttur.

Ünüvar ve arkadaşlarının çalışmasında GDM ile komplike gebelerin neopterin seviyeleri incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(75). Ancak GDM ile komplike gebelerde serum ve idrar neopterin düzeylerinde anlamlı bir artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(76).

Şencan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açıklanamayan tekrarlayan gebelik kayıplarında AMH ve Neopterin düzeylerine bakılmış neopterin düzeylerinin ikiden fazla gebelik kaybı olan gebelerde kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir artış gösterdiği izlenmiştir. Çalışmada neopterin düzeyleri ile tekrarlayan gebelik kayıpları pozitif korelasyon gösterirken AMH düzeyleri negatif bir korelasyon göstermektedir(77).

Navolan ve arkadaşlarının çalışmasında serum neopterin düzeylerinin spontan preterm eylem açısından prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Serum neopterin düzeylerinin gestasyonel yaşla korele olarak artış gösterdiği ve spontan preterm doğum vakalarında kontrol grubuna nazaran istatistiki olarak anlamlı bir artış olduğu izlenmiştir(78). Yine Navolan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada term gebelikler ve spontan preterm doğum eylemine girmiş gebe grupları arasında neopterin, neopterin/kreatinin oranı CRP ve kitotriosidaz

düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada enflamatuvar işaretçiler olan neopterin, neopterin/kreatinin oranı ve CRP düzeylerinin her iki grupta da gebelik haftasıyla korele artış gösterdiği izlenmiştir. Preterm doğumlar grubunda neopterin ve neopterin/kreatinin oranlarının anlamlı artış gösterdiği izlenmiştir(79). Bununla birlikte, Oleszczuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada neopterin ve interleukin-6 (IL-6) düzeylerinin enfeksiyon eşlik eden ve etmeyen preterm eylem gruplarıyla komplike olmamış gebelikleri ve gebe olmayan kontrol grubunu kıyaslamışlardır. Enfeksiyonun eşlik ettiği preterm eylem gruplarında neopterin ve IL-6 düzeyleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın enfeksiyon eşlik etmeyen grup, komplike olmamış gebeler ve gebe olmayan kontrol grubu arasında neopterin ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (80). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, Keskin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada komplike olmamış gebeler ve preterm eylem tehdidi olan gebelerin serum neopterin düzeylerinin ve kitotriosidaz karşılaştırılmıştır. Preterm eylem tehdidi olan grupta komplike olmamış gebeliklere nazaran neopterin ve kitotriosidaz düzeylerinin anlamlı artmış olduğu gözlenmiştir(81)

Çalışmamızda PPRM ile komplike gebeliklerde gravidanın da kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak fark gösterdiğini gözlemledik. Bunu önceki gebeliklerde meydana gelmiş olabilecek preterm eylem, servikal yetmezlik gibi komplikasyonların sonraki gebeliklerde PPRM riskini artırmasına bağlamak mümkündür. Bununla birlikte çalışmada sekonder bir faktör olarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği değerlendirilmiştir PPRM gruplarında kontrol grubu ile kıyaslandığında YDYBÜ yatış

ihtiyacının anlamlı düzeyde artmış olduğu saptandı. Bunda temel olarak PPRom'un neden olabileceği ek morbiditelerin de rol alacağı göz ardı edilmemelidir. Ayrıca bu sonuca kontrol grubu hastalarında preeklampsi, GDM gibi neopterin seviyesinde değişiklik yaratabilecek gebelik komplikasyonları içeren durumların dışlanması da etki etmiş olabilir. İstatistiki açıdan bu sebeple anlamlı bir fark çıkmış olmakla birlikte neopterin düzeyinin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış üzerine etkilerini değerlendirebilmek için daha geniş hasta grupları üzerinde tekrarlayan ölçümlerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın önemli bir avantajı bu alanda benzer çalışmaların yetersiz olması ve neopterin ile diğer obstetrik komplikasyonlar üzerine yapılmış çalışmaların retrospektif olmasına karşın çalışmamızın prospektif ve kesitsel bir çalışma olması sebebiyle ileride karşılaşılabilecek PPRom vakalarında bir yol gösterici olarak başvurulabilecek olmasıdır. Sonuçlarımız serum neopterin düzeyinin PPRom riski açısından bir marker olarak değerlendirilebilmesinin önünü açmaktadır. Ayrıca bu çalışmadaki hasta sayısı benzer çalışmalarla kıyaslandığında daha fazladır.

Bununla birlikte çalışmanın başlıca sınırlamaları şunlardır: Çalışma kısıtlı bir süre ve görece az hasta sayısı yapılmıştır. Bu sebeple elde edilen sonuçlar genel popülasyonu net olarak gösteremeyebilir. Ayrıca tek merkeze belirli sürede başvuran hastalar arasında yapılmış bir çalışma olması nedeniyle örneklem büyüklüğü kesin sonuçlar açısından rölatif olarak küçüktür. PPRom tanısı alan veya şüphesi olan hastaları kapsayacak şekilde çok merkezli ve daha çok sayıda hastanın kapsandığı,

neopterin başta olmak üzere birden fazla parametrenin değ erlendirileceği daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.



6. SONUÇ

PPROM tanısı almış gebeler ve aynı haftadaki komplike olmamış gebeliklerin serum neopterin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmamızdan şu sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- PPROM tanısı almış gebelerin serum neopterin düzeyleri ve aynı haftadaki komplike olmamış gebeler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazladır
- 2- PPROM tanısı almış gebelerin bebeklerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı komplike olmamış aynı hafta gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazladır.
- 3- PPROM tanısı almış gebelerde ortalama gravida değeri aynı hafta komplike olmamış gebelere göre anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir.
- 4- Gebelik haftası ilerledikçe ölçülen neopterin düzeyleri artış göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2016;128(4):e165-77.
2. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e1-e14.
3. Bendix J, Hegaard H, Bergholt T, Langhoff-Roos J. Expectant management of PPRM and major complications before planned delivery: A retrospective cohort study. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2015;35(6):570-7.
4. Bouvier D, Giguère Y, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, et al. Study of sRAGE, HMGB1, AGE, and S100A8/A9 concentrations in plasma and in serum-extracted extracellular vesicles of pregnant women with preterm premature rupture of membranes. Frontiers in Physiology. 2020;11:609.
5. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2005;32(3):411-28.
6. Smith GN, Rafuse C, Anand N, Brennan B, Connors G, Crane J, et al. Prevalence, management, and outcomes of preterm prelabour rupture of the membranes of women in Canada. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2005;27(6):547-53.
7. Tanır HM TA. Eds. Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies 5th Ed. HM T, editor. İstanbul: Nobel/Güneş Tıp Kitabevi; 2009.
8. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;163(1):130-7.
9. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ open. 2017;7(6):e015402.
10. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2019;236:1-6.
11. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2010;115(5):935-44.

12. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *Bjog*. 2005;112 Suppl 1:32-7.
13. 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.
14. Esin S, Tohma YA, Alay İ, Guden M, Colak E, Demirel N, et al. Comparison of placental α microglobulin-1 protein assay (AmniSure) with speculum examination for the diagnosis of premature preterm rupture of membranes (PPROM): a clinical evaluation. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(5):703-7.
15. Ng BK, Lim PS, Shafiee MN, Abdul Ghani NA, Mohamed Ismail NA, Omar MH, et al. Comparison between AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay and standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *BioMed research international*. 2013;2013.
16. Gabbe SG NJ, Simpson JL. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 5th ed.: *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. 5th ed: Churchill Livingstone; 2007.
17. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *American journal of perinatology*. 2005:317-20.
18. Rochelson BL, RODKE G, WHITE R, BRACERO L, BAKER DA. A Rapid Colorimetric AFP Monoclonal Antibody Test for the Diagnosis of Preterm Rupture of the Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 1987;69(2):163-6.
19. Rutanen E-M, Kärkkäinen TH, Lehtovirta J, Uotila JT, Hinkula MK, Hartikainen A-L. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clinica Chimica Acta*. 1996;253(1-2):91-101.
20. Abdelazim IA, Makhoulouf HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285:985-9.
21. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (A ctim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(4):961-7.
22. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(7):622-6.

23. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, De la Calle A, Deput-Rampon C, Cabrol D, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011;40(7):651-6.
24. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2016;13(2):62.
25. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(3 Pt 1):451-4.
26. Knapik D, Olejek A. [Analysis of cervicovaginal fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes]. *Ginekol Pol*. 2011;82(1):50-5.
27. 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.
28. Farooqi A, Holmgren PÅ, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;92(6):895-901.
29. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *American family physician*. 2006;73(4):659-64.
30. Practice bulletin no. 145: antepartum fetal surveillance. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):182-92.
31. Frenette P, Dodds L, Armson BA, Jangaard K. Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013;35(8):710-7.
32. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;147(1):83-8.
33. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(3):634-40.

34. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e102-e9.
35. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020(12).
36. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964-73.
37. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):e80-e97.
38. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health.* 2008;53(3):227-35.
39. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-20.
40. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):144-50.
41. van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, Mulder AL, Moonen RM, van Beek JH, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRoMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):276.e1-10.
42. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Jama.* 1997;278(12):989-95.
43. Yudin MH, van Schalkwyk J, Eyk NV. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):863-7.
44. Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1993;169(4):764-74.
45. 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.

46. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *Jama*. 1997;278(12):989-95.
47. Ganor-Paz Y, Kailer D, Shechter-Maor G, Regev R, Fejgin MD, Biron-Shental T. Obstetric and neonatal outcomes after preterm premature rupture of membranes among women carrying group B streptococcus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(1):13-6.
48. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e155-64.
49. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):Cd007062.
50. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):25-30.
51. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd004661.
52. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, et al. Antenatal magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multi-centre trial. *Bjog*. 2020;127(10):1217-25.
53. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(9):895-905.
54. Jiang HL, Lu C, Wang XX, Wang X, Zhang WY. Cesarean section does not affect neonatal outcomes of pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(1):25-32.
55. Salman L, Aviram A, Holzman R, Hay-Azogui H, Ashwal E, Hadar E, et al. Predictors for cesarean delivery in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(22):3761-6.
56. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigoz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;33(1):38-42.
57. Harger JH. Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol*. 1980;56(5):543-8.

58. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1147-52.
59. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(10).
60. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2):438-45.
61. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):71-7.
62. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(3):411-28.
63. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends.* 2015;9(1):35-41.
64. Crețu OM, Huț EF, Dan RG, Sima LV, Blidișel CIA, Lighezan DF, et al. Modified Whipple-Child pancreaticoduodenectomy with anastomosis on jejunal loop in continuity. Presentation of surgical technique and preliminary observations on 45 patients. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(4):1295-9.
65. Grebe S, Mueller T. Immune monitoring in organ transplantation using neopterin. *Current Drug Metabolism.* 2002;3(2):189-202.
66. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism.* 2002;3(2):175-87.
67. Sucher R, Schroecksnadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer letters.* 2010;287(1):13-22.
68. Burns DN, Nourjah P, Wright DJ, Minkoff H, Landesman S, Rubinstein A, et al. Changes in immune activation markers during pregnancy and postpartum. *Journal of Reproductive Immunology.* 1999;42(2):147-65.
69. Navolan DB, Vladareanu S, Lahdou I, Ciohat I, Kleist C, Grigoras D, et al. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine.* 2016;44(5):517-22.

70. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(5):319-29.
71. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *Journal of biomarkers*. 2013;2013.
72. Chin G, Adams C, Carey B, Shaw S, Tse W, Kaminski E. The value of serum neopterin, interferon-gamma levels and interleukin-12B polymorphisms in predicting acute renal allograft rejection. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008;152(2):239-44.
73. Melichar B, Solichová D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):240-52.
74. Diagnosis TECot, Mellitus CoD. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl_1):s5-s20.
75. Ünüvar S, Melekoğlu R, Şalva E, Acar C, Yaşar Ş. Relationship between guanosine triphosphate pathway and tetrahydrobiopterin in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):1391-6.
76. Karaca A, Omma T, Dura Deveci C, Bakar F, Doğan K, Aral Y, et al. Neopterin and hsCRP are not correlated in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(12):977-81.
77. Sencan H, Keskin N, Khatib G. The role of neopterin and anti-Mullerian hormone in unexplained recurrent pregnancy loss - a case-control study. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):996-9.
78. Navolan DB, Vladareanu S, Lahdou I, Ciohat I, Kleist C, Grigoras D, et al. Early pregnancy serum neopterin concentrations predict spontaneous preterm birth in asymptomatic pregnant women. *J Perinat Med*. 2016;44(5):517-22.
79. Navolan DB, Stoian DL, Bohiltea RE, Crainiceanu Z, Craina ML, Cretu O, et al. Comparison of early pregnancy serum concentration of neopterin, neopterin/creatinine ratio, C-reactive protein, and chitotriosidase, in pregnant women with birth at term and spontaneous preterm birth. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2449-54.
80. Oleszczuk J, Wawrzycka B, Maj JG. Interleukin-6 and neopterin levels in serum of patients with preterm labour with and without infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;74(1):27-30.
81. Keskin U, Ulubay, M., Kurt, Y. G., Fidan, U., Koçyiğit, Y. K., Honca, T., ... Ergün, A. . Increased neopterin level and chitotriosidase activity in pregnant women with threatened

preterm labor. . The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, . 2014;28(9), 1077–1081. doi:10.3109/14767058.2014.943174



8. ÖZET

Preterm prematür membran rüptürü (PPROM), terme (37 hafta) ulaşamamış gebeliklerde doğum eylemi ve uterin kontraksiyonlar başlamaksızın fetal membranların rüptüre olması ve amniyotik mayinin kaybına verilen isimdir. Mekanizması tam olarak netleştirilememekle birlikte kronik enflamasyonla seyreden bir tablodur. Gebelik enflamatuvar süreçlerin hassas bir dengede olduğu göz önüne alındığında PPRÖM’da bu dengenin bozulmasının oksidatif strese neden olarak maternal ve antenatal komplikasyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Neopterin guanozin trifosfat (GTP) katabolizmasının bir ürünü olan pürin nükleotididir ve interferon Gama uyarısı sonucu indüklenmiş makrofaj ve monositlerden salınarak hücresele immünitede yer alır.

Çalışmaya Mayıs 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalı polikliniğine başvurmuş olan PPRÖM ile komplike gebeler ve aynı gestasyonel yaştaki komplike olmamış 18-40 yaş gebeler dahil edildi. Her iki gruptan 45’er örnekten oluşan birer örneklem grubu oluşturuldu. GDM, preeklampsi gibi komplikasyonları olan gebeler, çoğul gebelikler, bilinen plasenteal veya fetal anomalisi olan gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Dahil edilen gebelerin aydınlatılmış onamları alındıktan sonar çalışma için serum örnekleri alındı.

Çalışmanın sonucunda PPRÖM ile komplike gebeler ve komplike olmamış gebeler arasında neopterin düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p=0.023$).

Gruplar arasında gestasyonel yaş, maternal yaş ve parite değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Ancak gravida sayıları arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p=0.021$). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatış ihtiyacı açısından değerlendirildiğinde öngörüldüğü gibi PPRom ile komplike grupta YDYBÜ yatış oranları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). PPRom ile komplike gebelerde serum neopterin değeri erken tanıda bir belirteç olarak düşünülebilir, ancak tekrarlayan ölçümlerle ve daha geniş hasta populasyonlarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: PPRom, Neopterin, İnflamasyon

9. SUMMARY

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is the name given to the rupture of fetal membranes and loss of amniotic fluid before labor and uterine contractions begin in pregnancies that have not reached term (37 weeks). Although its mechanism is not fully clarified, it is a condition that progresses with chronic inflammation. Considering that pregnancy has a delicate balance of inflammatory processes, it is thought that disruption of this balance in PPRM causes oxidative stress, leading to maternal and antenatal complications. Neopterin is a purine nucleotide that is a product of guanosine triphosphate (GTP) catabolism and is involved in cellular immunity by being released from induced macrophages and monocytes as a result of interferon gamma stimulation.

Pregnant women complicated with PPRM and uncomplicated pregnant women aged 18-40 at the same gestational age who applied to the outpatient clinic of Gazi University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics between May 2021 and November 2022 were included in the study. A sample group consisting of 45 samples from each group was created. Pregnant women with complications such as GDM, preeclampsia, multiple pregnancies, and pregnancies with known placental or fetal anomalies were not included in the study. After obtaining informed consent from the pregnant women included, serum samples were taken for the study.

As a result of the study, it was determined that there was a significant difference in neopterin levels between pregnant women complicated by PPRM and uncomplicated pregnant women ($p = 0.023$). No significant difference was detected in gestational age, maternal age and parity values between the groups. However, it was determined that there was a significant difference between the gravida numbers ($p = 0.021$). When evaluated in terms of the need for neonatal intensive care unit (NICU) admission, NICU admission rates were found to be significantly higher in the group complicated by PPRM, as predicted ($p < 0.001$). Serum neopterin value can be considered as a marker in early diagnosis in pregnant women complicated with PPRM, but studies with repeated measurements and larger patient populations are needed.

Key Words: PPRM, Neopterin, Inflammation