

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

**ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ OLGULARINDA İNTERLÖKİN-
1 BETA, TÜMÖR NEKROZAN FAKTÖR ALFA VE VASKÜLER
ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ PLAZMA
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şükran KÜÇÜKGÜL**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ekrem SAPMAZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Zehra Sema ÖZKAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Mehmet Şimşek, Prof. Dr. Ekrem Sıpmaz, Yrd. Doç. Dr. Sema Özkan, Yrd. Doç. Dr. Burçin Kavak, Yrd. Doç. Remzi Atılgan, Doç. Dr. Banu Aygün'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sema Özkan'a, biokimya bölümünden çok değerli hocam Prof. Dr. Necip İlhan'a ve tüm biokimya bölümü çalışanlarına, Op. Dr. Zeynep Özkan'a teşekkür ederim.

Tezime maddi destek sağlayan FÜBAP ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez kanlarının alınmasında yardımlarını esirgemeyen başta sorumlu hemşire Feride Kaya'ya, Raziye Kılıççeker'e ve diğer hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, sevgi, saygı ve destek gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlanması süresince destek gördüğüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Erken membran rüptürü (EMR) nedeniyle gelişen preterm doğum prematüriteye bağlı mortalite ve morbiditenin önemli nedenleri arasındadır. EMR' nin fizyolojik ve patolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Son çalışmalar genital trakt enfeksiyon ve inflamasyonunun preterm doğum patogenezinde; tümör nekrozan faktör (TNF) ve interlökin (IL) gibi proinflamatuvar sitokinler ile vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi angiogenik faktörler üzerinden rol oynadığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda inflamatuvar bir süreç olan EMR' de IL-1beta, TNF-alfa ve VEGF düzeylerini maternal ve kordon kanı plazmasında araştırmayı amaçladık.

Bu prospektif, randomize, kesitsel çalışma Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' nde 85 gebe ile yapıldı. Hastalar miad ve membran rüptürüne göre 4 gruba ayrıldı. Bu 85 gebenin ortalama yaş, gravida ve gebelik haftası sırasıyla $28,2 \pm 5,9$ yıl, $2,5 \pm 1,7$ adet ve $36 \pm 3,6$ hafta idi.

EMR olan ve olmayan vakaların maternal ve kordon plazma IL-1beta, TNF-alfa ve VEGF düzeyleri kıyaslandığında; EMR grubunda hem maternal hem de kordon plazma IL-1beta düzeyleri anlamlı düşük, TNF-alfa anlamlı yüksek ve VEGF için anlamlı bir fark yok idi. Maternal ve kordon plazma düzeyleri bu üç sitokin için kıyaslandığında; TNF-alfa sadece EMR olan kordon plazmasında maternal düzeyden yüksek iken, VEGF ise tüm vakaların kordon plazmalarında maternal düzeyden anlamlı yüksek idi. VEGF kordon plazma düzeyi ile anne yaşı minimal ilişki gözledik (RR=0,8 %95 CI= 10,36- 13,04; $p < 0,01$).

Sonuç olarak çalışmamızda, EMR grubunda TNF-alfa düzeylerinin yüksekliği EMR'de inflamatuvar bir süreç olduğuna işaret etti. VEGF kordon plazma düzeyinin yüksek olması ise, üretim kaynağının plasental ya da fetal olabileceğini düşündürdü. Sonuçlarımızın tartışılabilmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Erken membran rüptürü, erken doğum, interlökin, tümör nekrozan faktör, vasküler endotelyal büyüme faktörü

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PLASMA LEVELS OF IL- β , TNF- α AND VEGF IN EARLY MEMBRANE RUPTURE

Preterm delivery due to early membrane rupture (EMR) is one of the major etiologic factor of neonatal morbidity and mortality. The physiopathology of EMR is not clear yet. Recent studies indicates the relationship between preterm delivery and genital tract infection-inflammation via proinflammatory cytokines like tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL) and angiogenic factors like vascular endothelial growth factor (VEGF). In this study, we aimed to investigate the relationship between EMR and maternal and cord blood plasma levels of TNF-alpha, IL-1beta and VEGF.

This prospective, randomized, cross sectional study was conducted with 85 pregnant women attended Firat University Hospital Department of Obstetrics and Gynecology. The participants were divided into four groups according to their gestational age and amniotic membrane integrity. The mean age, number of gravida and gestational week of all participants were $28,2 \pm 5,9$ years, $2,5 \pm 1,7$ and $36 \pm 3,6$ weeks respectively.

The comparison of cytokine levels between EMR and non-EMR participants revealed out the following findings: IL-1beta levels were significantly low, but TNF-alpha levels were significantly high in maternal and cord plasma of EMR participants. There was no significant difference for VEGF. The comparison of cord and maternal plasma levels showed that cord plasma TNF-alpha levels were significantly high in EMR participants and cord plasma VEGF levels were significantly high in all participants. The influence of maternal age on cord plasma VEGF levels were minimal (RR=0,8, 95% CI= 10,6-13,04; $p < 0,01$).

In conclusion; higher TNF-alpha levels in our EMR participants indicates an inflammatory process during EMR. High cord plasma VEGF levels may point out placental or fetal production. Of course to discuss our results, new studies with expanded populations are needed.

Key words: Premature rupture of membrane, preterm delivery, interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, vascular endothelial growth factor

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1.GİRİŞ	1
1.1.Amniyotik membran fizyolojisi, histolojisi ve anatomisi	2
1.2.Normal Doğum Fizyolojisi	3
1.3.Erken Membran Ruptürü	5
1.4.İnterlökin 1 Beta (IL-1 beta)	8
1.5.Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)	9
1.6.Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF/VEGF-A)	11
2. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3. BULGULAR	16
4. TARTIŞMA	22
5.KAYNAKLAR	27
6.ÖZGEÇMİŞ	36

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tüm vakaların demografik ve klinik özellikleri	16
Tablo 1a. C/S endikasyonları	17
Tablo 2. Tüm vakaların laboratuvar özellikleri	17
Tablo 3. Tüm vakaların obstetrik özellikleri	18
Tablo 4. Tüm vakaların maternal ve kordon kanı IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri	19
Tablo 5. Maternal ve kordon kanı IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeylerinin gebelik miadına göre kıyaslanması	20

KISALTMALAR LİSTESİ

AC	: Abdomen Çevresi
ALT	: Alanin Transaminaz
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
AST	: Aspartat Transaminaz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
BPD	: Biparietal Çap
CD4	: Yardımcı T hücreleri
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
ELISA	: Enzim Linked Immuno Sorbent Assay
EMR	: Erken Membran Ruptürü
FL	: Femur Uzunluğu
G-CSF	: Granülosit- Koloni Stimulan Faktör
GMP	: Guanozin Mono Fosfat
IBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IL-1	: İnterlökin 1
IL-1 alfa	: İnterlökin 1 Alfa
IL-1 beta	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
IL-18	: İnterlökin 18
IL-33	: İnterlökin 33
IL-1Ra	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IRS -1	: İnsulin reseptör substratı-1
Kd	: Kilo Dalton
LT	: Lenfotoksin
MFMU	: Maternal Fetal Medicine Units
MLCK	: Miyozin Hafif Zincir Kinaz
mRNA	: Messenger Ribo Nükleik Asit

NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NICU	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
NK	: Doğal Katil Hücreler
NO	: Nitrit Oksit
NOS	: Nitrit Oksit Sentetaz
PEMR	: Preterm Erken Membran Ruptürü
PGDH	: Prostaglandin Dehidrogenaz
PGE 2	: Prostaglandin
PGI2	: Prostatiklin
PTHrP	: Paratiroid Hormon Bağımlı Peptid
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı (Revolution per minute)
SAT	: Son adet tarihi
SPSS	: Statistic Packages for The Social Sciences
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNF- alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TNF beta	: Tümör Nekroz Faktör B
TNF-R1	: TNF reseptör -1
TNF-R2	: TNF reseptör tip 2
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGF-A	: VEGF
VEGFR-1	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü reseptörü-1
VEGFR-2	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü reseptörü-2

1.GİRİŞ

Preterm eylem ve preterm membran rüptürüne neden olan sebepler arasında asendan vajinal enfeksiyonun önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Koriodesidual aralığa bakteri invazyonu endotoksin, egzotoksin ve fetal membran ile desidüadan bir dizi sitokin (TNF alfa, IL-1 beta, IL-1 alfa, IL-6, IL-8 ve G-CSF) salınımını uyarır. Bu sitokinlerin etkileri lokal ve sistemik olarak şöyle özetlenebilir. Lokal etkileri; endotel hücresi aktivasyonu üzerinden adezyon molekülü ekspresyonu ve lökosit-endotel etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip inflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu, prokoagülan aktivite ve endojen mediatör salınımıdır. Sistemik etkileri ise ateş, akut faz reaksiyonu, NK aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu ve sitotoksik T hücre artışıdır (1). Sitokinler sadece immün sistemde değil ovulasyon, implantasyon, plasenta gelişimi ve doğumda da rol oynar (2).

Enfeksiyon ile birlikte preterm doğum eylemi gösteren hastaların amniyotik sıvılarında lipooksijenaz ve siklooksijenaz yolağının ürünlerinde ve değişik sitokin konsantrasyonlarında artış gözlenir. Enfeksiyona bağlı preterm doğum eyleminde olan hayvan modellerinde, sitokin verilmesi (IL-1 beta veya bakteriyel endotoksin) preterm doğumu indüklemektedir ve fetal membranlardan prostaglandin salınımı artmaktadır. Sitokin- eikozinoid etkileşimi kaskat şeklinde birbirlerinin üretimini arttırır. Son kabul edilen modele göre, asendan bir bakteriyel enfeksiyonun varlığı sonucu fetal membranları geçen organizmalar daha sonra amniyotik kaviteye ulaşmaktadır. Bakterilerin kendileri fosfolipaz üretmektedirler ki bu da prostaglandin kaynağı olan araşidonik asidin hem üretiminin artmasına hem de aktivitesinin artmasına yol açmaktadır. Bakteriyel organizma kökenli endotoksinler, makrofajlar üzerinden prostaglandin salınımını uyarır. Ayrıca TNF alfa veya IL-1 beta gibi sitokinlerin de salınmasına yol açarlar. Makrofaj ile stimüle edilmiş sitokinler amniyon hücrelerinden ve/veya desidüal stromal dokudan prostaglandin salınımına neden olur. Sitokinler ayrıca plasentadan, desidüadan ve /veya fetal membranlardan diğer uterotoninlerin de salınımına neden olurlar (3).

Gebelik, anne ve fetus açısından uygun anjiyogenezis gerektiren bir durumdur. VEGF' nin primer etkisi vasküler endotelial hücreler üzerinedir ve ana fonksiyonu anjiyogenezisi desteklemektir. Mevcut damarlardan yeni damar gelişimini; endotel hücre proliferasyonu, migrasyonunu ve apoptozisini ayarlayarak sağlar (4). VEGF

geninin yalnızca bir kopyasının kaybı fetusun ölümü ile ilgilidir (5). VEGF' nin fetal membranlar ve desidua varlığı gösterilmiştir. Plasental perfüzyon ve amniyotik membranların permeabilitesini düzenler. Daneshmand ve arkadaşları hipoksi ve korioamniyonite yanıt olarak VEGF ve reseptörlerinin azaldığını rapor etmiştir (6).

Anjiogenik ve antianjiogenik faktörler arasındaki dengenin kaybı birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkilidir. Bunların başlıcaları; preeklampsi, gestasyonel yaşa göre küçük bebekler, plasenta dekolmanı, fetal ölüm, ikizden ikize tranfüzyon sendromu ve spontan preterm doğumdur (7).

Biz de çalışmamızda inflamatuvar bir süreç olan EMR' de IL-1beta, TNF-alfa ve VEGF düzeylerini araştırmayı amaçladık.

1.1.Amniyotik membran fizyolojisi, histolojisi ve anatomisi

İmplantasyonun başlangıcında embriyonik hücre kitlesi ile trofoblastlar arasında bir boşluk oluşmaktadır. Trofoblastların iç yüzeyinde yer alan hücrelere 'amniyogenik hücreler' denmektedir. Amniyon epiteli bu hücrelerden gelişir. Amniyon ilk olarak embriyo gelişiminin 7 veya 8. günü görülebilmektedir. Başlangıçta vezikül halinde bulunan amniyon, embriyonun dorsal yüzünü çevreleyen kese haline gelir. Amniyon geliştikçe embriyoyu içine alır (8). Fetal membranlar, birbiri ile ekstrasellüler matriks ile bağlantılı amniyon ve koryon tabakalarından oluşur (9). Blastokistin implante olduğu kısımda endometriyal tabaka desidua bazalis adını alır. Bunun üzerinde koryon frondozum yer alır. İntrauterin kaviteye uzanan kısımdaki koryonda kan akımı yetersiz olduğu için buradaki villuslar dejenere olur. Bu tabaka koryon leve olarak adlandırılır ve desidua kapsüllerinin altında yer alır. Bu yapının dışında kalan endometriyal kavite ise desidua parietalis adını alır (10). Amniyon büyüdükçe koryon leve ile hafif temas halinde birleşir ve birbirlerinden kolayca ayrılırlar.

Gebeliğin başarılı bir şekilde devamı için dayanıklı ve esnek bir amniyon membranı gereklidir. Amniyon mayisi ile temas halinde olan iç tabaka devamlılık gösteren kübik epitelden oluşur. Embriyonik ektodermden kaynaklandığı sanılmaktadır. Bu epitelyum altında bazal tabaka uzanmaktadır. Bazal tabaka altında interstisyel kollajenlerden oluşan hücresiz kompakt tabaka yer alır. Kompakt tabakanın dış tarafında miada doğru geniş bir yayılım gösteren fibroblasta benzeyen mezenkimal hücre dizisi vardır. Bu hücrelerin, embriyonik diskin mezoderminden

köken aldığı düşünülmektedir. Amniyonun en dışında yer olan tabaka hücresiz zona spongiozadır. Altında koryonik mezenkim yer alır. Amniyonda sinirler, düz kas hücreleri, lenfositler ve kan damarları yoktur (11).

Amniyon epitelinin yüzeyi amniyon sıvısı ve amniyon arasında alışverişi sağlayan gelişmiş villuslarla kaplıdır. Bu epitelyum metabolik olarak aktiftir. Bu hücreler metaloproteinaz 1 doku inhibitörü, PGE2 ve fetal fibronektin üretirler (12). Miad gebelikte, amniyonda prostaglandin endoperoksid H sentaz salınımı, artan fetal fibronektin ile ilgilidir (13). Amniyon epiteli prostaglandin üretimi ile doğumun başlamasına neden olur. Epitel hücreleri fetus ve anneden gelen çeşitli endokrin veya parakrin uyarılara yanıt verebilir. Bunlar in-vitro ortamda PGE2 üretimini artıran oksitosin ve vazopressindir (14). Ayrıca doğum eyleminin başlangıcında IL-8 üretebilirler (15). Amniyon epiteli; endotelin, paratiroid hormon ilişkili protein içeren vazoaktif peptid ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) sentezler (16, 17). Amniyonda üretilen vazoaktif peptidler, amniyo-koryonik damar tonusu ve kan akımındaki değişikliklerde rol alabilir. Bu biyoaktif maddeler amniyon sıvısına salınır ve fetal yutma ile fetusa geçer (4).

Mezenkimal hücreler, amniyonun gerilme direncini sağlayan kompakt tabakayı oluşturan interstisyel kollajenlerin sentezini sağlar (18). Gerilme direnci ekstrasellüler matriksi oluşturan kollajenin tipine bağlıdır. Bu direnci sağlayan majör kollajen Tip I ve III, az miktarda Tip V- VI ve VII' dir. Mezenkimal hücreler ayrıca IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri üretirler. Bu sitokinlerin üretimi bakteriyel toksinler ve IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak artar (4).

Amniyonun gerilme kuvveti kısmen fibriler kollajenin doku kuvvetini artıran dekorin gibi proteoglikanlarla etkileşimi ile sağlanır. Ekstrasellüler kollajenler, gebeliğin ilerlemesiyle artan volüm ve gerilmeye karşı sürekli dönüşüm ve yenilenme halindedir (19). İnsanlarda zarın yeniden şekillenmesi internal servikal osta daha belirgindir (20). Doğum sırasında dekorinde azalma ve hyaluronda artma gerilme kuvvetini azaltan değişiklikler oluşturur (21).

1.2.Normal Doğum Fizyolojisi

Doğum; fetus, membranlar, umbilikal kord ve plasentanın uterustan atılması ile gerçekleşen fizyolojik bir olaydır. Bu süreç, yeterli şiddette oluşan ritmik uterin kontraksiyonlara karşı servikal bağ dokusunda oluşan değişikliklerle sağlanan

servikal efesman ve dilatasyonla gerçekleşir (22). Miadında doğum 37-42 haftalar arasındaki doğumu tanımlarken, preterm doğum ise 20-37 hafta arasında gerçekleşen doğumları ifade eder (23).

Doğumun başlamasında üç teori mevcuttur. Bunlar progesteron çekilmesi, oksitosin başlatılması ve desidual aktivasyondur. 1-) Progesteron çekilmesi diğer memelilerde önde gelen mekanizmadır. Bu fenomen insanlarda gösterilememiştir. Daha çok fetal membranlar ve myometriyumdaki progesteron reseptörlerinin modülasyonu üzerinde durulmaktadır (24). 2-) Oksitosin, doğum kontraksiyonlarını uyarmak için gerekli olmasına rağmen insan oksitosin düzeylerinde artışa dair hiçbir kanıt yoktur. Oksitosin reseptör modülasyonunun eylemi başlatması olasıdır. 3-) Doğumu başlatan son teori inflamasyon, enfeksiyon, kanama veya uteroplental iskemi ile gelişen desidual aktivasyondur (25).

Gestasyonel dönemin çoğu bölümünde uterus sakin kalmaktadır. Oluşan kontraksiyonlar zayıf olarak senkronize ve düşük amplitüdlüdür. Bunlar Braxton-Hicks kontraksiyonlarına karşılık gelmektedir. Doğum sırasında ise uterus yüksek frekanslı ve yüksek amplitüdlü kontraksiyonlar oluşturur. Myometriyum spontan olarak uterotoninlere cevap verebilir hale gelmiştir. Uterusun sessiz olduğu dönem evre 0 olarak nitelendirilir. Geç gestasyonda myometriyum sessiz formdan aktivasyon formuna geçmektedir. Fizyolojik olarak bu da doğumun 'evre 1' ine denk gelmektedir.

Gebelik boyunca myometriyal aktivite inhibe edilmiştir. Bu inhibisyonu da progesteron, prostasiklin (PGI₂), relaksin, paratroid hormon bağımlı peptid (PTHrP) ve nitrik oksid sağlamaktadır. Bu maddeler çok farklı şekilde etki etmektedir, fakat genel olarak siklik AMP seviyesini intrasellüler seviyelerde arttırmaktadırlar. Bu nükleotidler intrasellüler depolardan kalsiyum salınımını engellerler veya myozin hafif zincir kinaz enziminin (MLCK) aktivitesini azaltırlar. Myometriyal kontraksiyonlar aktin ve myozin filamentlerindeki değişimlere göre oluşmaktadır ve bu işlem için ATP gerekmektedir. Bu myozin hafif zincirlerinin MLCK tarafından fosforilasyonu sonucu oluşmaktadır. MLCK, kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmodulin ile etkileşime geçince aktive olmaktadır. Böylece hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum azalması veya MLCK etkisinin azalması sonucunda myometrial kontraksiyonlarda azalma olmaktadır (26).

Paratiroid hormon ilişkili peptid, gestasyon sırasında intrauterin dokuda çoğunlukla myometriyumda üretilir. PTHrP' nin salınması östrojen ve gerimle regüle edilir. Myometriyal kontraktiliteyi inhibe etmek ve intrasellüler siklik AMP' yi artırmak amacıyla PTHrP, myometriyal reseptörler üzerinden lokal etki eder. NOS tarafından L-argininden oluşturulan NO amniyon, koryon, desidua ve myometriyumda üretilir. NO, intrasellüler kalsiyum seviyelerini düzenlemek amacıyla siklik GMP üzerinden etki eder. Bu nedenle parakrin şekilde etki gösterir. Çoğu canlının dokusunda prepartum dönemde NOS salınımı ve aktivitesinde bir azalma raporlanmıştır. Deneysel çalışmalar, gestasyonun geç evrelerinde azalmış myometriyal NOS aktivasyonuna, servikal inflamatuvar hücrelerinde artmış NOS aktivasyonu eşlik eder. Bu bilgiler ışığında diyebiliriz ki; NO, doğum sırasında servikal silinmeyi ve dilatasyonu tetikleyen bir unsurdur (27).

Koryon trofoblastları bol miktarda PGDH mRNA ve proteini salgılamaktadır ve bu enzimin varlığı amniyon ile koryondan salgılanan prostaglandinlerin desidua ve myometriyum tabakasına sızmasını engelleyen metabolik bir bariyer sağlamaktadır (28). Böylece koryon trofoblastlarındaki PGDH' nin yokluğu prematür doğum eylemi için predispozan bir faktör olabilmektedir. Son çalışmalara göre progesteron, PGDH aktivitesini desteklemektedir. Serviks ya da vajinadaki sitokinlerin lokal olarak PGDH seviyelerini düşürdüğü düşünülmektedir. Bu çalışmalar fetal membranlardaki azalmış PGDH aktivitesinin, amniyon veya koryonda üretilen prostaglandinlerin alttaki serviks tabakasına kadar uzanmasını ve böylece servikal silinme ve dilatasyona katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (29).

1.3.Erken Membran Rüptürü

Erken membran rüptürü (EMR), 37 haftanın üzerinde doğum kontraksiyonları başlamadan amniyon zarının rüptüre olmasını, preterm prematür membran rüptürü ise 37 haftanın altındaki membran rüptürünü ifade eder. Termde; hücre ölümü, kollojenaz gibi katabolik enzimlerin aktivasyonu ve mekanik güçlerin etkisiyle membran rüptürü gerçekleşir. Prematür membran rüptürü, membranların inflamasyon ve/veya enfeksiyonu ile bağlantılı görünmektedir. Preterm prematür membran rüptüründe görülen klinik faktörler; düşük sosyo-ekonomik düzey, düşük vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, preterm doğum öyküsü, ürogenital yol enfeksiyonları, gebeliğin herhangi bir zamanında kanama, serklaj ve amniosentezdir

(30). Ehler-Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, askorbik asit, çinko gibi vitamin ve mineral eksiklikleri de EMR oluşması için klinik risk faktörleri arasındadır. Ayrıca 22-24 haftalar arasında 25 mm altında serviks uzunluğu olan gebeler artmış EMR riski altındadır (31).

EMR terminolojisinde 23 haftanın altı yaşam sınırının altı EMR, 23-31 hafta arası term gebelikten uzak EMR, 32-36 haftalar arası terme yakın EMR olarak ifade edilir (32). Neonatal mortalite ve morbiditenin %85 nedeni prematüredir. Preterm erken membran rüptürü (PEMR), tüm gebeliklerin %3'nü, preterm doğumların ise %30-40'ını oluşturur. PEMR termden uzaklaştıkça anne ve fetus için mortalite ve morbidite açısından önemli riskler taşır. Fetal enfeksiyon ve inflamasyonlar uzun dönemde serebral palsy, periventriküler lökomalazi ve preterm gebelerde artmış koryoamniyonit ile ilişkili bulunmuştur (33). Bu yüzden klinisyen, potansiyel komplikasyonları tanımak, istenen sonuçlara ulaşmak için gerekli müdahaleleri yapmak için önemli bir sorumluluk üstlenir.

Erken membran rüptürlü hastada; vajinal akıntı artışı, sıvı kaçağı, vajinal kanama ve kontraksiyon olmaksızın pelvik basınç gibi belirtiler olur. Spekulum ile vajinal ve servikal muayene, amnion mayi göllenmesi, servikal ostian sıvı sızması, lam üzerine alınan sıvıda Ferning bulgusu, amniyon mayisinin alkali özelliğinden yararlanılarak bakılan nitrazin testi ile tanısı konur. Kanla karışık mukus yanlış pozitif Fern ve nitrazin testlerine neden olabilir. Tüm amniyon sıvısı gitmişse, ultrasonda (USG) amniyon mayisinin azaldığı veya hiç kalmadığı tespit edilebilir. Term EMR' de hastaların %90' ı 24 saat içinde spontan travaya girer. Bu yüzden doğumun indüklenmesi yerine bekleme yöntemi tercih edilir. Hasta fetal iyiliğin belirlenmesi için hospitalize edilmelidir. Fetal geliş tespit edilip, doğum başlangıcına kadar vajinal muayeneden kaçınılmalıdır. Bekleme tedavisi enfeksiyon, plasenta dekolmanı, fetal distres, ekstremit deformiteleri, pulmoner hipoplazi, fetal ve neonatal ölüm gibi riskler taşır. Viabilite sınırının üzerindeki olguların %1' inde fetal ölüm gerçekleşirken, bu oran termde % 0,1 oranında görülür (34).

Neonatal mortalite ve morbiditenin primer belirleyicisi doğumdaki gestasyonel yaştır. Bu yüzden mümkün olduğunca konservatif yaklaşım üzerinde durulması gereken en önemli konudur. Gebelik haftası 24-37 olan olgularda anne ve fetus açısından taşıdığı riskler nedeni ile EMR' nin yönetimi zordur. Fetus açısından

primer risk prematürite iken enfeksiyon varlığı ve komplikasyonları maternal açıdan risk teşkil eder. Dikkatli bir yaklaşımla terminden uzak gebe yenidoğan yoğun bakım (NICU) olanaklarının olduğu bir merkeze ulaştırılmalıdır. PEMR vakalarının büyük çoğunluğu hemen doğum eylemine girerken kalanların %50' si sonraki hafta içinde eyleme girer. Çok az gebe 3- 4 hafta eyleme girmeden kalır (25). Olguların % 10' undan azında amniyon zarında spontan kapanma görülür.

Tartışmalar terminden uzak EMR olgularında hemen doğum veya bekleme tedavisi etrafında sürmektedir. Prematüritenin getireceği risk yanında bekleme tedavisi daha kabul edilebilir görülmektedir. Aynı zamanda akciğer maturasyonu için tokoliz uygulanması ve kortikosteroid kullanımı ile beraber antibiyotik verilmesi konusu hala tartışmalıdır. Yönetimde ilk adım 24-48 saat süresince fetal kalp atımı ve uterin kontraksiyon takibidir. Güven verici durumda bekleme tedavisi uygulanır. Hasta hospitalize edilip, yatak istirahati verilir. Bu hastalarda derin ven trombozu riski arttığı için profilaksi başlanmalıdır. Fetal izlem günde 1 kez yapılmalıdır. Kord basısına bağlı ısrarlı variabl deselerasyonların varlığında fetal takip hızlandırılmalıdır. Maternal vital bulgular yakından izlenmelidir. Taşikardi ve ateş varlığı koryoamniyonit bulgusu olabilir. Koryoamniyonit varlığında doğum hızlıca planlanmalıdır.

Fetal iyilik halinin ve amniyon volumünün değerlendirilmesi ekspektan yönetimin devamı açısından önemlidir. İki cm' den az amniyon mayi oligohidramniyos olarak değerlendirilir. Güven veren diğer bulguların yanında oligohidramniyos tek başına doğum endikasyonu değildir. Sonuçları tahmin etmede beyaz küre prediktif değildir. Koryoamniyoniti destekleyen klinik bulgular yanında beyaz küre takibine gerek yoktur (35). Vajinal dijital muayene zar rüptürü ile doğum arasındaki latent dönemi kısalttığı için yapılmamalıdır (36).

Viabilite sınırının altındaki PEMR nadir görülür ve yönetimi zor bir problemdir. Tüm gebeliklerin % 0,4' den azında meydana gelir (37). Majör maternal riskler: %35 koryoamniyonit, %19 ablasyo plasenta ve %1' den az sepsistir. Orta trimester olgularında meydana gelen PEMR' de majör morbidite, %20 oranında gelişen oligohidramniyosa bağlı fetal pulmoner hipoplazidir. Diğer morbiditeler ise %66 respiratuvar distres sendromu, %19 fetal sepsis, %5 grade III ve IV intraventriküler kanama ve %3 ekstremitte kontraktürleridir. Fetal mortalite %30

oranında görülür (30). Plasenta retansiyonu ve postpartum hemoraji küretaj gerektirebilir (38).

Viabiliteye ulaşan hasta hospitalize edilmelidir. Midtrimester (13-26 hafta) PEMR prognozu kötüdür. Endişeli bir hasta için özellikle de 20 haftanın altında doğum bir seçenek olabilir. Amniyoinfüzyon, diğer bir yaklaşım şeklidir. Fetal viabilite oranı %12 ile %60 arasında değişir (32). Doğum 34-36 haftalar arasında olursa ciddi neonatal mortalite ve morbidite nadirdir. Konservatif yaklaşımın 34 haftanın üzerinde yararı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca fetal akciğer matürasyonu için 34 haftanın üzerinde kortikosteroidler de önerilmez (39). Gebelik haftası 32-33' de ise mümkünse fetal akciğer matüritesi bakılmalı, matür ise doğurtulmalı, akciğer matüritesi bakılamıyorsa veya matür değilse kortikosteroid ve koryoamniyonit açısından antibiyoterapi verilmelidir. Ardından kortikosteroid etkisi için 48 saat beklenip fetüs doğurtulmalıdır (40)

Yapılmış olan iki büyük çalışma, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) ve Maternal Fetal Medicine Units (MFMU), PEMR olgularında antibiyotik kullanımını incelemiştir. Buna göre 48 saat süre ile intravenöz ampisilin 2 gr 6 saatte bir veya eritromisin 250 mg 6 saatte bir ve idamesinde de oral amoksisilin 250 mg 8 saatte bir veya eritromisin 250 mg 6 saatte bir olmak üzere 7 günlük antibiyoterapi uygulanır. Çalışmaların sonucunda antibiyotik kullanımı latent periyodu uzatmıştır, neonatal morbidite antibiyotik grubunda az görülmüştür. B grubu streptokoklarla oluşan sepsis azalmıştır (35). NICHD-MFMU bugünkü kanıtlara göre 7 gün antibiyotik önermektedir ve 7 günden fazla antibiyotik kullanımından dirençli mikroorganizmalar gelişmesi nedeni ile kaçınılmalıdır. Günlerce sürebilecek yatak istirahati derin ven trombozu riskini artırır. Konservatif izlem sırasında cilt altı heparin, bacak egzersizleri, varis çorabı gibi koruyucu önlemler alınmalıdır (41).

1.4.İnterlökin 1 Beta (IL-1 beta)

İnterlökin-1 (IL-1) ailesi, enfeksiyonlar veya otoimmün hasarlara karşı immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde merkezi rol oynayan 11 sitokinden oluşan bir gruptur. Bu sitokinlerin keşfi ateş patogenezini araştıran Menkin ve Beeson tarafından 1943-1948 yıllarında tavşan peritoneal eksüda hücrelerinden salınan ve ateşi ortaya çıkaran proteinlerin incelenmesiyle olmuştur (42). IL-1 ailesi

proinflamatuvar sitokin grubundandır. IL-1 alfa, IL-1 beta ilk keşfedilen olmaları ve güçlü proinflamatuvar etkileri nedeniyle en çok çalışılanlardır. Ve IL-1Ra olarak adlandırılan doğal bir antagonistleri vardır (43).

IL-1Ra hariç IL-1 ailesinin tüm üyeleri prekürsör proteinden aktif proteine dönüştürülerek sentezlenir. IL-1 ailesinin prekürsörlerinin hiçbirinin sekresyon için sinyal peptidi bulunmamaktadır. IL-1 alfa ve IL-33' ün benzer özelliği, prekürsör formlarının kendi özgün reseptörlerine bağlanabilmesi ve sinyal transdüksiyonunu aktive etmesidir. Ancak bu, (IL-1 beta ve IL-18 prekürsör formlarının kendi reseptörlerine bağlanmadığı ve intrasellüler kaspaz-1 veya ekstrasellüler nötrofilik proteazlar tarafından bölünme gerektirdiği için) IL-1 ailesi için genel bir özellik değildir (44). IL-1 beta, IL-1F2 ailesinden olup reseptörü IL-1RI ve koreseptörü IL-1RacP' dir. Proinflamatuvar bir sitokin olup geni 2. kromozomun q14 lokalizasyonundadır.

IL-1 yoğun olarak doku makrofajları, monositler, fibroblastlar ve dentritik hücreler tarafından üretilse de B lenfositler, NK hücreleri ve epitelyal hücrelerden de sentezlenmektedir. Bunlar enfeksiyona karşı vücutta inflamatuvar yanıtta önemli bir rol almaktadırlar. Bu sitokinler fagositler, lenfositler ve diğerleri gibi immünkompetent hücrelerin transmigrasyonunu sağlamak için enfeksiyon alanlarında endotelial hücrelerden adhezyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda termoregülatör merkez olan, ateş olarak adlandırılan vücut sıcaklığının artmasına yol açan hipotalamus aktivitesini de etkilemektedir. IL-1' e endojen pirojen denmesinin nedeni budur. Ateşin yanısıra hiperaleji, vazodilatasyon ve hipotansiyona sebep olmaktadır (45). IL-1beta, IL-1alfa' nın aksine sadece stimülasyondan sonra prekürsör protein formu olarak sentezlenir. IL-1beta ekspresyonu özellikle nötrofilik inflamasyon tarafından indüklenmektedir (46, 47).

1.5.Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör nekrozis faktör (TNF), akut faz reaksiyonunu stimüle eden sitokin grubunun bir üyesi olmakla beraber sistemik inflamasyona katılan bir sitokindir. Genellikle aktive makrofajlar tarafından üretilse de, CD4 lenfositler, NK hücreleri, nöronlar gibi birçok hücre tipinden de üretilmektedir. TNF' nin birincil rolü immün hücrelerin regülasyonudur. Bir endojen pirojen olarak TNF; ateş, apoptotik hücre ölümü, sepsis (IL1 ve IL6 üretimi aracılığıyla), kaşeksi ve inflamasyonu

indüklemekle beraber, tümör oluşumunu ve viral replikasyonu da inhibe edebilmektedir. TNF üretiminin düzensizliği Alzhemier, kanser, majör depresyon ve inflamatuvar barsak hastalıklarını (IBH) da içeren çeşitli hastalıklarda gösterilmiştir. Halen tartışmalı olmasına karşın depresyon ve IBH, TNF düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. Rekombinant TNF, tasonermin adı altında bir immünostimülan olarak kullanılmaktadır. TNF-alfa malignite ortamında ektopik olarak üretilebilir (48- 52).

1968 yılındai California Üniversitesi' nden Gale A Grander, lenfositler tarafından üretilen sitotoksik bir faktör bildirdi ve lenfotoksin (LT) olarak adlandırdı (53). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nden Lloyd J. Old 1975 yılında makrofajlar tarafından üretilen sitotoksik bir faktör bildirdi ve tümör nekrozis faktör (TNF) olarak isimlendirdi (54). LT ve TNF' yi şifreleyen cDNA' lar 1984 yılında klonlandı ve benzer oldukları ortaya çıktı (55) . TNF ve LT' nin sıralı ve fonksiyonel benzerlikleri, TNF' nin TNF-alfa ve LT' nin TNF-beta olarak isimlendirilmesine yol açmıştır. 1985 yılında, Bruce A. Beutler ve Anthony Cerami kaşektinin (kaşeksi indükleyen hormon) aslında TNF olduğunu keşfetmiş (56) ve TNF' yi ölümcül endotoksin zehirlenmesinde bir aracı olarak belirlemişlerdir (57). Tracey ve Cerami ölümcül septik şokta TNF' nin aracı rolünü keşfetmiş ve monoklonal anti-TNF-antikorlarının terapötik etkilerini belirlemiştir (58, 59). İnsan TNF geni 1985 yılında klonlanmıştır (60). Bu, kromozom 6p21.3 ile eşleşmekte, 3 kb civarında yayılım göstermekte ve 4 ekzon içermektedir. Son ekzon salgılanan proteinlerin %80' den fazlasını kodlamaktadır (61).

Çözünür 51 kD trimerik sTNF, nanomolar düzeyin altındaki konsantrasyonlarda ayrılma eğilimi göstererek, biyoaktivitesini kaybetmektedir. İnsanda TNF-alfa' nın sekrete edilen formu, üçgen piramit şeklinde ve 17-kD civarında ağırlığa sahiptir. Her bir sekrete ve membran bağlı formlar, biyolojik olarak aktiftir (62).

TNF, TNF-R1 (TNF reseptör tip 1; CD120a; p55/60) ve TNF-R2 (TNF reseptör tip 2; CD120b; p75/80) reseptörlerine bağlanmaktadır. TNF-R2' nin yalnızca immün sistem hücrelerinde bulunmasına ve TNF homotrimerinin membran bağlı formuna yanıt vermesine karşın; TNF-R1 birçok dokudan eksprese edilebilir ve TNF' nin membran bağlı ve çözünür formları tarafından tamamen aktive edilebilir.

TNF sinyali hakkında bilgilerin çoğu TNF-R2' nin rolü göz ardı edilerek, TNF-R1' den toplanmıştır (63).

TNF' nin öncelikli olarak makrofajlarda üretildiği düşünülmekte idi ancak lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotelial hücreler, kardiyak myositler, adipositler, fibroblastlar ve nöronlardan da üretilmektedir (64). TNF' nin yüksek miktarları lipopolisakkaridlere, diğer bakteriyel ürünlere ve IL-1' e yanıt olarak salınmaktadır (65). Çeşitli organ sistemlerinde, genellikle IL-1 ve IL-6 ile beraber aşağıda sıralanan etkileri yapar:

1-) Hipotalamus üzerinde: hipotalamik-pituiter-adrenal aksın stimülasyonu üzerinden CRH salınımı, iştah bastırılması ve ateş 2-) Karaciğerde C-reaktif protein ve bir dizi diğer akut faz reaktanların üretimini stimüle etmektedir. 3-) Nötrofiller için etkili bir kemoatraktan olmakla beraber, nötrofil geçişine yardım eden, endotelial hücrelerdeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu teşvik etmektedir. 4-) Makrofajlarda PGE2, IL-1 üretimini ve fagositozu stimüle etmektedir. 5-) Diğer dokularda insülin direncini artırmaktadır. 6) Damar endotelinde pıhtılaşma sistemini aktive etmektedir. 6-) Uzun süreli salgılandığında, iştah azalmasını stimüle ettiği için kaşeksiye neden olur (66).

Sepsis, yanık, şok ve travmada aşırı sitokin salınımı olabilir. Endotelde oluşan inflamasyonla vasküler permeabilitede artış, hipotansiyon, akciğer ödemi, dissemine intravasküler koagülasyon, kanama ve şok gelişebilir. TNF infüzyonu septik şok benzeri bir duruma neden olur. Proinflamatuvar sitokinler iki yönlü etki eder. İmmün yanıt yararlıdır ama aşırılığı ölüme yol açar (67).

1.6.Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF/VEGF-A)

Vasküler endotelial büyüme faktörü embriyogenez, iskelet gelişimi ve reproduktif fonksiyonlar sırasında fizyolojik anjiogenezde kilit düzenleyici rol oynamakta ve aynı zamanda tümörlerde ve intraoküler neovasküler bozukluklar ile ilişkili patolojik anjiogenezde yer almaktadır. VEGF' nin biyolojik etkileri, VEGFR-1 ve VEGFR-2 olmak üzere iki reseptör aracılığı ile gerçekleşmektedir (68).

VEGF, vaskülogenez ve anjiogenezini stimüle eden hücreler tarafından üretilen bir sinyal proteindir. Kan dolaşımı yetersiz olduğunda dokulara oksijen desteğini sağlayan sistemin bir parçasıdır. VEGF' nin serum konsantrasyonu bronşial astımda yüksek ve diabetes mellitusta düşüktür. VEGF' nin normal işlevi,

embriyonik gelişim süresince ve yaralanmalardan sonra oblitere damarları bypass etmek için yeni kan damarları oluşturmaktır. VEGF aşırı salgılandığında patolojiye sebep olabilir. Solid kanserler yeterli kan kaynağı olmadan belirli bir sınırın ötesinde büyüyemez, ancak VEGF eksprese edebilen kanserler büyür ve metastaz yapabilir. VEGF' nin aşırı ekspresyonu retinada vasküler hastalığa ve diğer vücut bölümlerinde bozukluklara yol açabilir. Bevacizumab gibi ilaçlar VEGF' yi inhibe ederek bu hastalıkları kontrol edebilir veya yavaşlatabilir. VEGF spesifik olarak, trombosit-türevli büyüme faktör ailesinin sub-ünitesinin üyesidir. Hem vaskülogenezde (embriyodaki de novo dolaşım sistemi formasyonu) hem de anjiyogenezde (varolan damarlardan kan damarları gelişmesi) görev alır. Ayrıca VEGF kemik iliğinden elde edilen hücrelerde de etki göstermektedir. Monosit kemotaksisini teşvik etmekte ve granülosit-makrofaj progenitor hücrelerin alt kümelerinde koloni formasyonunu indüklemektedir (69).

VEGF; VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörünü içeren gen familyasına aittir (70). Endotelial hücreler VEGF' nin birinci hedefi olmasına karşın, bazı çalışmalar endotelial olmayan hücrelerde de mitojenik etkileri olduğunu göstermiştir (71). Son çalışmalar VEGF' nin alveolar tip II hücrelerinde sürfaktan üretimini stimüle ettiğini kanıtlamıştır (72).

VEGF ailesinin tüm üyeleri hücre yüzeyinde tirozin kinaz reseptörlerine (VEGFRs) bağlanarak hücrel yanıtları stimüle ederler. VEGF-A, VEGFR-1 ve VEGFR-2' ye bağlanır. VEGFR-2, VEGF için bilinen tüm hücrel cevaplara aracılık eder. VEGFR-1' in fonksiyonu, net olarak bilinmemekte ve VEGFR-2 sinyalini modüle ettiği düşünülmektedir. VEGFR-1' in bir diğer fonksiyonu da özellikle embriyonik vaskülogenez sürecinde VEGF' nin VEGFR-2' ye bağlanmasını engelleyen, psödo- reseptör gibi davranmasıdır (73).

VEGF aktivitesi; monosit/makrofaj, nöronlar, kanser hücreleri, böbrek epitelyal hücreleri gibi birçok hücre tipinde etkin olmasına karşın, genellikle vasküler endotel hücrelerinde çalışılmıştır. In vitro olarak VEGF' nin endotelial hücre mitogenezi ve hücre göçünü stimüle ettiği gösterilmiştir. VEGF aynı zamanda vazodilatör olarak görev yapmakta ve mikrovasküler permeabiliteyi arttırmaktadır (74). VEGF vasküler sızıntı uyarıcı yeteneğince vasküler permeabilite faktörü olarak

da bilinmektedir. İnflamasyon ve diğer patolojik durumlarda, bu molekülün permaabilite arttırıcı rolü daha iyi anlaşılmıştır (75).

Epidermal büyüme faktörü, transforming büyüme faktörü- alfa (TGF-alfa), TGF-beta, keratinosit büyüme faktörü, insülin-benzer büyüme faktörü-1 ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi bir çok majör büyüme faktörleri hipoksi durumunda parakrin ve otokrin etki ile VEGF mRNA ekspresyonunu regüle etmektedirler. Ayrıca IL-1alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler, birçok hücre tipinde VEGF ekspresyonunu indüklemektedir. Bu gözlem inflamatuvar bozukluklarda VEGF' nin anjiogenez ve permeabilite mediatörü olabileceği hipotezi ile uyum içindedir (70).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif, randomize, kesitsel çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben Fırat Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 29.11.2011-4.1.2013 tarihleri arasında yatarak takip ve tedavisi yapılan 85 gebe hasta ile yapıldı. Grup 1 (Term EMR grubu, n=21), grup II (Preterm EMR grubu, n=22), grup III (Preterm EMR olmayan kontrol grubu, n=19) ve grup IV (Term EMR olmayan kontrol grubu, n=22) olmak üzere hastalar dört farklı gruba ayrıldı. Tüm hastalardan çalışmamız için imzalı onam formu alındı.

Son adet tarihine (SAT) göre gebelik haftası 37 ve üzerinde olan hastalar term gebelik, 24-37 hafta arasında olanlar ise preterm gebelik olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar doğumhaneye kabul anlarından itibaren obstetrik anamnezleri alınıp, boy ve kiloları ölçüldü. Pelvik muayene ve yapılan obstetrik ultrasonografik değerlendirmenin ardından perinatoloji takibine alındılar. Aktif amniyon mayisi gelenler veya Fern ve nitrazin testi pozitif olanlar EMR kabul edildi ve ateş, beyaz küre takibi konulup profilaktik antibiyoterapi başlandı. Konjenital anomali, çoğul gebelik, inutero ölü fetüs, sistemik hastalık, diyabet, hipertansiyon olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmadaki tüm vakalardan yatış rutini olarak tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili ile EMR olanlardan ek olarak C-reaktif protein (CRP) istendi. Tüm gebelerden prepartum 5 cc periferik venöz kan ve postpartum plasental 5cc kordon kanı örneği alınıp 2500 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri ELISA ile çalışılıncaya kadar plazma örnekleri -20 °C saklandı.

ELISA parametrelerinin kaynakları, ticari kit referans aralıkları ve düzeyleri aşağıda verildiği gibidir: 1-) IL-1 beta için Boster Biological Technology, USA, katalog no: EKO392; 1,56 – 100 pg/ml; <0.15 pg/ml, 2-)TNF alfa için Boster Biological Technology, USA, katalog no: EKO525; 15,6 – 1000 pg/ml; <1 pg/ml, 3-) VEGF için Boster Biological Technology, USA, katalog no: EKO539; 31,2 – 2000 pg/ml; <1 pg/ml.

Tüm veriler SPSS 15,0 paket programı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından fark olup olmadığı datanın dağılım özelliğine göre Student t-test veya Mann Whitney U test ile yapıldı. Kategorik

parametrelerin karşılaştırması ise yerine göre ki kare veya Fisher exact test ile yapıldı. Maternal ve kordon kanı arasındaki parametre karşılaştırması Wilcoxon Rank test ile yapıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması ise Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon analizi ile yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamızdaki tüm vakaların ortalama yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, gebelik haftası, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 28,2±5,9 yıl, 27,3±3,5 kg/m², 2,5±1,7 adet, 1,2±1,5 adet, 36±3,6 hafta, 108±11 mmHg ve 68±8 mmHg idi.

İlk karşılaştırma vakaların membran bütünlüğüne göre yapıldı. EMR grubunda yaş, gravida, parite ve sezaryen ile doğum oranı EMR olmayan kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük iken; vücut kitle indeksi, doğum haftası, yenidoğan kilosu ve yenidoğan 0. ve 5. dakika Apgar skorlarında bir fark yoktu (Tablo-1). Sezaryen endikasyonlarına göre kıyaslama yapıldığında EMR olmayan grupta eski sezaryen oranının anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo-1a).

Tablo 1. Tüm vakaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	EMR (-) (n=41)	EMR (+) (n=44)	P değeri
Yaş (yıl)	29,8±6,6	26,7±4,9	0,02
VKI (kg/m ²)	27,1±3,6	27,5±3,5	0,62
Gravida(adet)	2,9±1,9	2±1,3	<0,01
Parite(adet)	1,6±1,7	0,7±0,9	<0,01
Doğum haftası	36,6±3	35,2±4,1	0,15
Doğum şekli			
-Sezaryen (%)	78	37,2	<0,01
Yenidoğan kilosu (gr)	2846,9±738,8	2677,9±802,2	0,31
Apgar 0. dakika skoru	8,2±1	8,4±1	0,57
Apgar 5. dakika skoru	9,5±0,8	9,5±0,7	0,89

Not: Değerler ortalama ± standard sapma ve % olarak verildi.

VKI: vücut kütle indeksi

Tablo 1a. C/S endikasyonları

Endikasyon	EMR (-) (n=32)	EMR (+) (n=16)	P
Eski C/S	17 (%53,1)	4 (%25)	0,02
Makadi geliş	1 (%3,1)	5 (%31,3)	NS
Fetal distres	6 (%18,8)	-	NS
Anhidramnios	-	2 (%12,5)	NS
Plasenta previa	2 (%6,3)	-	NS
Obstrükte travay	2 (%6,3)	1 (%6,3)	NS
İri fetüs	1 (%3,1)	1 (%6,3)	NS
Uterin cerrahi	-	1 (%6,39)	NS
Durdurulamayan travay	1 (%3,1)	1 (%6,3)	NS
Elektif	2 (%6,3)	1 (%6,3)	NS

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde EMR grubu ile EMR olmayan kontrol grubu arasında hemoglobin, platelet, AST, ALT, üre, kreatinin değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Beyaz küre sayısı EMR grubunda anlamlı yüksek ve CRP düzeyi $3,6 \pm 6,6$ mg/L idi. Üriner enfeksiyon varlığı ve idrar dansitesi açısından da gruplar arasında bir fark yoktu (Tablo-2).

Tablo 2. Tüm vakaların laboratuvar özellikleri

Parametre	EMR (-) (n=41)	EMR (+) (n=44)	P değeri
Hemoglobin (gr/dL)	$11,4 \pm 1,4$	$11,5 \pm 1,2$	0,66
Beyaz küre (K/uL)	8690 ± 1100	14760 ± 3120	0,01
Platelet $\times 10^3$ (hücre/mm ³)	256 ± 93	356 ± 105	0,78
İdrar dansitesi	1012 ± 7	1013 ± 8	0,95
Üriner enfeksiyon varlığı (%)	19,5	31,8	0,19
CRP (mg/dL)	-	$3,6 \pm 6,6$	-
AST (U/L)	24 ± 7	24 ± 10	0,86
ALT (U/L)	15 ± 6	$15,5 \pm 8,8$	0,72
Üre (mg/dL)	16 ± 5	$16,8 \pm 4,6$	0,31
Creatinin (mg/dL)	$0,6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	0,13

Not: Değerler ortalama $\pm$ standard sapma ve % olarak verildi.

EMR: erken membran rüptürü; CRP: C reaktif protein;

AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz

İkinci karşılaştırmada vakalar gebelik miadlarına ve membran bütünlüklerine göre gruplandırılarak mukayese edildi. Preterm grubunda yer alan 42 vakanın 19'unda EMR yok iken, 23'ünde EMR mevcuttu. Bu vakaların biparietal çap (BPD),

femur uzunluğu (FL) ve abdomen çevresi (AC) açısından fark yoktu. Sadece doğum haftası EMR grubunda anlamlı düşük idi (Tablo-3). EMR grubunda anhidramnios % 4,3 ve oligohidramnios % 43,5 oranında izlendi. Ortalama EMR-doğum intervali ise 4 / 4 / 43 ± 4 / 4 / 4 gün/ saat/ dakika idi. Term grubunda EMR olarak 21, EMR olmayan 22 vaka mevcut idi. Bu vakaların BPD, FL, AC ve doğum haftası açısından bir fark yoktu (Tablo-3). EMR grubunda anhidramnios %14,3 ve oligohidramnios %19 oranında izlendi. Ortalama EMR-doğum intervali ise 3 ± 33 dakika idi.

Tablo 3. Tüm vakaların obstetrik özellikleri

Parametre	Preterm			Term		
	EMR (-) (n=19)	EMR (+) (n=23)	P değeri	EMR (-) (n=22)	EMR (+) (n=21)	P değeri
BPD (mm)	82,9±5,3	81,7±10	0,63	92,1±3,5	92±3,5	0,15
FL (mm)	65,3±5,7	63±7,8	0,31	74,8±2,2	74,5±2,5	0,29
AC (mm)	290±32,8	278,2±38,3	0,29	337±18,5	336±16,8	0,47
Doğum haftası	34,1±2	32±3,2	0,02	39±1,3	39±1	0,52
Anhidramnios (%)	-	4,3	-	-	14,3	-
Oligohidramnios (%)	-	43,5	-	-	19	-
EMR- doğum İntervali (gün/saat/dak)	-	4gün/4saat/43dak ±4gün/4saat/4dak	-	-	3 dak ± 33 dak	-

Not: Değerler ortalama ± standard sapma ve % olarak verildi.

EMR: erken membran rüptürü; BPD: biparietal çap; FL: femur uzunluğu; AC: karın çevresi

Tüm vakaların ortalama maternal plazma IL-1beta, TNF-alfa ve VEGF düzeyleri sırasıyla 4,9±5,2, 67,8±4,6 ve 118,4±122,3 pg/mL ve kordon plazma IL-1 beta, TNF-alfa ve VEGF düzeyleri ise sırasıyla 4,1±3,3, 63,9±133,4 ve 334,2±184,3 pg/mL idi. Üçüncü karşılaştırmada EMR olan ve olmayan vakaların maternal ve kordon plazma IL-1beta, TNF- alfa ve VEGF düzeyleri kıyaslandı. Her iki grubun maternal ve kordon plazma IL-1beta düzeyleri arasında anlamlı bir fark yok iken; EMR grubunda hem maternal hem de kordon plazma IL-1 beta düzeyleri EMR olmayan gruptan anlamlı düşük idi (Tablo-4). TNF-alfa incelendiğinde; EMR grubunda kordon plazma düzeyi maternal plazma düzeyinden anlamlı yüksek iken

(p=0,03), EMR olmayan grupta maternal ve kordon plazma düzeyleri arasında bir fark yoktu (p=0,053). EMR grubunda maternal ve kordon plazma TNF-alfa düzeyi EMR olmayan gruptan anlamlı yüksek idi (p<0,01). VEGF düzeyleri incelendiğinde ise; her iki grupta kordon plazma düzeyleri, maternal plazma düzeylerinden anlamlı yüksek idi. EMR olan grupla olmayan grubun hem maternal hem de kordon plazma VEGF düzeylerinde anlamlı bir fark yoktu (Tablo-4).

Tablo 4. Tüm vakaların maternal ve kordon kanı IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri

Parametre	EMR (-) (n=41)	EMR (+) (n=44)	P değeri
IL-1 β maternal (pg/mL)	7,5 $\pm$ 6,7	2,7 $\pm$ 1,2	<0,01
IL-1 β kordon (pg/mL)	5,4 $\pm$ 4,1	3 $\pm$ 1,7	<0,01
P değeri	0,17	0,23	
TNF- α maternal (pg/mL)	53,5 $\pm$ 35,9	81,2 $\pm$ 42,5	<0,01
TNF- α kordon (pg/mL)	39,4 $\pm$ 24,7	86,7 $\pm$ 181,9	<0,01
P değeri	0,053	0,03	
VEGF maternal (pg/mL)	114,6 $\pm$ 122,4	122 $\pm$ 123,5	0,78
VEGF kordon (pg/mL)	305,8 $\pm$ 153,3	360.6 $\pm$ 207,4	0,32
P değeri	<0,01	<0,01	

Not: Değerler ortalama $\pm$ standard sapma olarak verildi.

Dördüncü olarak tüm vakalarda öncelikle miada göre (42 preterm ve 43 term) IL-1 beta, TNF-alfa ve VEGF düzeyleri kıyaslandı ve IL-1 beta, TNF-alfa ve VEGF maternal ve kordon plazma düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmedi (1 vs 2, Tablo-5). Preterm grubunda EMR durumuna göre [23 EMR(+) ve 19 EMR(-) vaka] kıyaslama yapıldığında; maternal ve kordon plazma IL-1beta düzeyleri EMR grubunda anlamlı düşük (p<0,01) iken, maternal ve kordon plazma TNF-alfa düzeyleri EMR grubunda anlamlı yüksek (p<0,01) idi. EMR olan ve olmayan vakaların maternal ve kordon plazma VEGF düzeylerinde ise anlamlı bir fark yoktu (a vs b, Tablo-5).

Tablo 5. Maternal ve kordon kanı IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeylerinin gebelik miadına göre kıyaslanması

Parametre	Preterm(1) (n=42)			Term(2) (n=43)			P (1 vs 2)		
	EMR(-)(a) (n=19)	EMR (+)(b) (n=23)	P (a vs b)	EMR (-)(c) (n=22)	EMR (+)(d) (n=21)	P (c vs d)		P (a vs c)	P (b vs d)
IL-1 β maternal (pg/mL)	9,1 $\pm$ 6,1	2,7 $\pm$ 1,4	<0,01	6,1 $\pm$ 7	2,6 $\pm$ 0,8	0,2	0,36	0,07	0,67
IL-1 β kordon (pg/mL)	6,1 $\pm$ 4,1	2,7 $\pm$ 1,1	<0,01	4,7 $\pm$ 4	3,4 $\pm$ 2,2	0,42	0,77	0,14	0,21
P değeri	0,33	0,89		0,18	0,12				
TNF- α maternal (pg/mL)	36,6 $\pm$ 15,9	74,4 $\pm$ 21,5	<0,01	68,1 $\pm$ 41,9	88,6 $\pm$ 57,1	0,19	0,08	<0,01	0,97
TNF- α kordon (pg/mL)	36,4 $\pm$ 15,1	59 $\pm$ 39,1	<0,01	42,1 $\pm$ 30,9	116,9 $\pm$ 260,2	<0,01	0,39	0,93	0,19
P değeri	0,25	0,04		0,36	0,04				
VEGF maternal (pg/mL)	138,3 $\pm$ 173,5	133,6 $\pm$ 160,3	0,38	94,1 $\pm$ 42,1	109,2 $\pm$ 64,9	0,41	0,65	0,63	0,26
VEGF kordon (pg/mL)	329,7 $\pm$ 164,8	320,4 $\pm$ 182,8	0,57	285,3 $\pm$ 143,2	404,5 $\pm$ 227,6	0,06	0,77	0,34	0,16
P değeri	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01				

Not: Değerler ortalama $\pm$ standard sapma olarak verildi.

Preterm grubunda kordon ve maternal plazma düzeyleri kıyaslandığında; kordon plazma TNF-alfa düzeyleri maternal plazma TNF-alfa düzeylerinden anlamlı düşük ($p=0,049$) iken, kordon plazma VEGF düzeyleri de maternal plazma VEGF düzeylerinden anlamlı yüksek idi ($p<0,01$, Tablo-5). Term grubunda EMR durumuna göre [21 EMR(+) ve 22 EMR(-) vaka] kıyaslama yapıldığında; sadece EMR grubunun kordon plazma TNF-alfa düzeyleri, EMR olmayan grubun kordon plazma TNF-alfa düzeyinden anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$, c vs d, Tablo-5). Preterm EMR ile term EMR vakaları kıyaslandığında (b vs d, Tablo-5) sitokin düzeyleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Preterm ve term EMR olmayan vakalar kıyaslandığında; term maternal plazma TNF-alfa düzeyleri, preterm maternal plazma TNF-alfa düzeylerinden anlamlı yüksek izlendi ($p<0,01$, a vs c, Tablo-5).

Yapılan korelasyon analizinde gebelik haftası, vücut kitle indeksi, beyaz küre sayısı, CRP düzeyi, EMR- doğum intervali ile IL-1beta, TNF-alfa ve VEGF düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. VEGF kordon plazma düzeyi ile anne yaşı arasında $R=0,3$ düzeyinde korelasyon bulundu ($p<0,01$). Regresyon analizi yapıldığında anne yaşının kordon plazma VEGF düzeyine etkisi ($RR=0,8$; %95 CI= 10,36- 13,04; $p<0,01$) minimal olarak gözlendi. Üriner enfeksiyon ile maternal plazma IL-beta düzeyi arasında negatif korelasyon izlendi ($R=-0,26$, $p=0,016$). Fakat regresyon analizinde üriner enfeksiyonun maternal IL-1beta düzeyine herhangi bir etkisi gözlenmedi.

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda EMR' li gebelerde beyaz küre sayısının ve bir akut faz reaktanı olan CRP' nin anlamlı olarak yükseldiğini ve EMR-doğum intervalinin preterm vakalarda uzadığını gözledik. Bu bulgular genel obstetrik kaidelerle örtüşmektedir. EMR vakalarında hem maternal hem de kordon plazma TNF-alfa düzeyleri anlamlı yüksek idi; bu fark gebelik miadına göre kıyaslandığında preterm EMR vakalarında maternal ve kordon plazma düzey yüksekliği devam ederken, miad EMR vakalarının sadece kordon plazma TNF-alfa düzeylerini anlamlı yüksek gözledik. Maternal ve kordon plazma düzeylerini kıyasladığımızda ise; preterm EMR vakalarının kordon plazma düzeyi anlamlı düşük iken, term EMR vakalarının kordon plazma düzeyi anlamlı yüksek idi. Bu fark EMR-doğum intervalinin preterm vakalarda daha uzun olmasından kaynaklanabilir. Beyaz küre sayısı, CRP düzeyi ve EMR-doğum intervali ile TNF-alfa arasında bir ilişki gözlemedik. Romero ve arkadaşları preterm eylem ile TNF-alfa arasındaki ilişkiyi şu şekilde maddeleştirmişlerdir: 1-) TNF-alfa amniyon, desidua ve myometriumdan prostaglandin üretimini stimüle eder. 2-) İnsan desidua bakteriyel ürünlere yanıt olarak TNF-alfa üretebilir. 3-) Preterm eylem ve intraamniyotik enfeksiyon durumunda amniyotik TNF-alfa konsantrasyonları artar ve eyleme girme halinde düzeyler daha da artar. 4-) Gebe hayvanlara sistemik TNF-alfa uygulanması preterm doğumu indükler. 5-) TNF-alfa MMPs üretimini stimüle ederek membran rüptürü ve servikal olgunlaşmada rol oynayabilir. 6-) Servikse TNF-alfa uygulanması servikal olgunlaşmaya benzeyen değişiklikleri indükler (76). Satar ve arkadaşları, 42 PEMR vakası ve 41 preterm vaka ile yaptıkları çalışmada maternal ve kordon kanı TNF alfa düzeylerinde bir fark gözlememişlerdir (77). Corso ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada EMR-doğum intervali ile TNF alfa arasında pozitif korelasyon rapor etmişler ve neonatal hava yollarındaki TNF-alfa düzeylerinin doğum sonrası günlerde gelişecek akciğer fonksiyon bozuklukları ile ilişkilendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (78). Bir başka çalışmada 45 PEMR vakası oligohidramniyos varlığına göre 2 gruba ayrılmış ve maternal serum TNF-alfa düzeylerine bakılmıştır. İki grup arasında TNF-alfa düzeylerinde bir fark saptanmazken, TNF-alfa düzeyleri ile amniyon miktarı arasında da bir ilişki gözlenmemiştir (79).

Çalışmamızda IL-1beta düzeylerine baktığımızda; EMR vakalarında hem maternal hem kordon plazma düzeylerinde anlamlı bir düşüş gözledik. Miada göre karşılaştırma yaptığımızda ise anlamlı düşüş sadece preterm vakalarda sebat etti. Maternal ve kordon plazma düzeylerinde anlamlı bir fark gözlemedik. Polanya' dan yapılan bir çalışmada 45 PEMR vakasında maternal serum IL-1beta düzeylerine bakılmış ve oligohidramniyos gelişen ve gelişmeyen PEMR vakaları arasında IL-1beta düzeyleri için bir fark gözlenmemiştir (79). Steinborn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PEMR vakalarının servikovajinal sekresyonlarında IL-1beta ve TNF-alfa düzeylerine bakmışlardır. TNF-alfa' nın özellikle spontan membran rüptüründen sonra ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir. Servikal sekresyon TNF-alfa ve IL-1beta düzeylerinin tokolitik tedavi ile azaldığını, eylemin başlaması ile yeniden yükseldiğini bildirmişlerdir (80). Yapılan bir başka çalışmada 33 term ve 44 preterm EMR vakasında maternal serum ve amniyon sıvısı IL1-beta düzeylerine bakılmıştır. Maternal serum ve amniyon IL-1beta düzeyleri PEMR vakalarında anlamlı yüksek bulunmuştur (81). Bizim çalışmamızda term ve preterm EMR vakalarının maternal ve kordon IL-1beta düzeylerinde bir fark gözlemedik. Winkler ve arkadaşları 59 nonelektif uterin alt segmentine sezaryen yapılan vakaların biopsi örneklerinde TNF-alfa ve IL-1beta protein ekstrakt konsantrasyonlarına ELİSA yöntemi ile bakmışlardır. Servikal dilatasyon arttıkça TNF-alfa ve IL-1beta doku düzeylerinin arttığını ve 6 cm' den sonra artışın gözlenmediğini rapor etmişlerdir (82). Steinborn ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada 16 spontan term doğum, 16 elektif sezeryan doğum ve 22 tokolize yanıtız preterm doğum vakasının trofoblastik hücre süspansiyonlarında TNF-alfa ve IL-1beta düzeylerine bakılmıştır. Spontan eylem geliştiren vakalarda TNF-alfa ve IL-1beta düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. İmmünohistokimyasal boyamada TNF-alfa' nın stromal hücrelerde lokalize olduğunu, IL-1 beta' nın ise plasental villus endotel hücrelerinde dominant olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar eylemi başlatan TNF-alfa kaynağının plasental doku makrofajları olduğunu, IL-1beta' nın ise plasental endotel hücrelerinden salındığını düşündürmektedir (83). Yapılan bir başka çalışmada 170 term ve preterm doğum yapan vakadan elde edilen amniyon sıvılarında TNF-alfa düzeyine bakılmıştır. TNF-alfa düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe azaldığı gözlenmiştir. Term spontan eyleme giren vakalarda, spontan eyleme girmeyen vakalardan daha yüksek olduğu

belirtilmiştir. Preterm eylem vakalarının term vakalara göre TNF-alfa düzeylerinin daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir (84). Otuzbeş PEMR vakasında EMR' den 24 saat önce ve sonra doğum olmasına göre maternal serum TNF-alfa düzeylerine bakılmıştır ve anlamlı bir fark görülmemiştir (85). Maymunlarda yapılan bir çalışmada, intraamniyotik IL-1beta ve TNF-alfa uygulanmasının uterin kontraksiyonları stimüle ettiği gözlenmiştir (86).

EMR vakalarında VEGF düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlemedik. Maternal ve kordon plazma düzeylerini kıyasladığımızda; hem EMR hem de EMR olmayan vakalarda miad fark etmeksizin kordon plazma düzeylerinin maternal plazma düzeylerinden anlamlı yüksek olduğunu gözledik. Avustralya' dan yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi ile VEGF gen polimorfizmi arasındaki etkileşimin spontan preterm eylem riskini modifiye ettiğini ileri sürmüşlerdir (87). Otuz tekil iatrojenik preterm eylem vakasında plasental VEGF düzeyleri yüksek, IL-1beta ve TNF-alfa düzeyleri düşük bulunurken; EMR vakalarında plasental VEGF düzeyleri, IL-1beta ve TNF-alfa' dan bağımsız olarak düşük bulunmuştur (88). Yapılan kesitsel bir çalışmada 544 gebede amniyotik çözünür VEGFR1 ve 2 düzeylerine ELISA yöntemi ile bakılmıştır. PEMR vakalarının amniyotik VEGFR1 düzeyleri, preterm eylem tehdidi geçirip miad doğum yapanların düzeyinden anlamlı düşük çıkmış ve bu azalma gebelik haftası ile negatif korelasyon göstermiştir. İntramniyotik enfeksiyon ile (membran bütünlüğünden bağımsız olarak) amniyotik VEGFR1 ve 2 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Spontan term veya preterm eylem medyan VEGFR1 ve 2 düzeylerini etkilememiştir (4). Yapılan iki çalışmada preterm ve sağlıklı term yenidoğanların kordon kanında VEGF düzeylerine bakılmıştır. Kordon kanı VEGF düzeyleri, maternal steroid kullanımı ve EMR ile bir ilişki göstermezken; yenidoğan solunum sıkıntısı ile negatif korelasyon göstermiştir (89, 90). Yine bir başka çalışmada, sezaryen ile doğurtulan PEMR vakalarında amniyon VEGF ekspresyonunun EMR olmayan vakalara göre arttığı rapor edilmiştir (91).

Demeyere ve arkadaşlarının (92) yaptığı hayvan çalışmasında bakteriyel invazyonun olduğu endometrit durumunda serbest oksijen radikallerinin IL-1beta düzeylerini artırdığını göstermişlerdir. Hem serbest oksijen radikalleri hem de proinflamatuvar sitokinlerin nötrofillerde fagositik hücre ölümünü plazma membran rüptürüne yol açarak indüklediğini ileri sürmüşlerdir.

İsveç’ ten yapılan 231 hastalı, gebelik haftaları 24- 36 arasında değişen PEMR çalışmasında histolojik koryoamniyonit olup olmamasına göre neonatal akıbet araştırılmıştır. Koryoamniyonit pozitif olan vakalar, gebelik haftasına göre düzeltme yapıp koryoamniyonit bulgusu olmayan vakalarla karşılaştırıldığında; erken başlangıçlı sepsis amlamlı yüksek tespit edilmiştir. Prematür retinopatisi de koryoamnionit ve funisit tespit edilen vakalarda anlamlı yüksek gözlenmiştir (93).

Türkiye’ de Hacettepe Üniversitesinden yapılan bir çalışmada, PEMR öykülü annelerden doğan yenidoğanlarda prokalsitonin ve IL-6’ nın CRP’ ye göre enfeksiyonu tespit etmede daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. PEMR sonrası doğan 74 yenidoğan sepsis ve enfeksiyon gelişimine göre 2 gruba ayrılmıştır. Sepsis gelişen 32 vaka ile sepsis gelişmeyen 42 vakanın hayatın 1. ve 3. gününde CRP, IL-6, prokalsitonin ve tam kan sayımı ile lökosit oranlarına bakılmıştır. Vakaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve EMR süreleri arasında bir fark yokmuş. Vakaların 1. Gün CRP düzeyleri ile 3. Gün prokalsitonin ve IL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmiş. CRP 3. Gün düzeylerinde ise anlamlı bir fark saptanmamış. CRP, prokalsitonin ve IL-6’ nın erken dönem enfeksiyonu tespit etmedeki sensitivite ve spesifite düzeyleri kıyaslandığında, en anlamlı belirteç olarak %93 sensitivite ve %96,7 spesifite ile IL-6 belirlenmiştir (94).

Yapılan bir başka çalışmada kordon kanında polimeraz zincir reaksiyonu ile üreaplazma ürealitikum tespit edilen preterm infantlarda maternal PEMR oranı ile kordon kanı IL-6 düzeyi, üreaplazma ürealitikum tespit edilmeyen infantlardan daha yüksek gözlenmiştir (95).

Yine bir başka çalışmada, transabdominal amniyosentezi takip eden 72 saat içinde doğum yapan, 21- 35 hafta arası gebelik miadı olan 99 vakanın retrospektif analizinde amniotik sıvı IL-6 ve maternal serum CRP düzeylerinin intraamniyotik enfeksiyonu tespit etmede matriks metalloproteinaz-9 kadar duyarlı olmadığı tespit edilmiştir. Ama ilginç olarak doğumdan 72 saat önce gelişen CRP yüksekliğinin histolojik koryoamniyonit ve intraamniyotik enfeksiyonun erken belirteci olabileceği söylenmiştir (96).

Najati ve arkadaşlarının (97) yaptığı çalışmada PEMR öykülü doğan yenidoğanların kordon kanı IL-8 seviyesindeki artışın neonatal sepsis ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.

Torbe ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada PEMR sonrası vajinal sıvıda bakılan IL-1alfa, IL-1beta, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin orta düzeyde neonatal sepsisi tespit etme duyarlılığı gösterdiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, bizim verilerimizin tartışılabilmesi için genişletilmiş popülasyonlu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Plazma düzeylerinin plasenta düzeyleri ile mukayese edilmesi ve plasental patoloji bulgularının da değerlendirmeye katılması, verilerin yorumlanmasını kolaylaştıracak ve daha sağlıklı hale getirecektir.

5.KAYNAKLAR

1. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response in. Fetal and neonatal physiology (9 thed) philedelphia 1998; 1967-1979.
2. Bowen JM, Chamley L, kaeon JA. Cytokines of the placenta and extraplacental membranes biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. Placenta 2002; 23: 257-273.
3. Neufeld G, Cohen T, Geugrinovitch S, Poltarak Z. Vascular endothelial growth factor and its receptors. FASEB J 1999; 13: 9-22.
4. Savaşan ZA, Romero R, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Kim SK, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, et al. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 828-841.
5. Ferrara N, Carver MK, Chen H, Dowd M, Lu L, O'sheak S, Powell-Broxton L, et al. Heterozygous Embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. Nature 1996; 380: 435-439.
6. Danishmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogic L. Preterm premature of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1131-1136.
7. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, Gotsch F, et al. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic /antiangiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathology heterogeneityof preterm labor derived from a longitudinal study. J Matern Fetal Neonatal Med 2009; 22: 1122-1139.
8. Benirschke K, Kaufman P. Pathology of the the Human Placenta 2000, 4th ed. New York, Springer.
9. Hay ED. Extracellular matrix. J Cell Biol 1981; 9: 205-223.
10. Menon R, Fortunato SJ. İnfection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes. Best Practice & Research Clinical Obstet Gynecol 2007; 21: 467-478.
11. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. İmplantasyon, embriyogenez ve plasenta gelimi. Williams Obstetrics. 23 Edition.

Çeviri: Ceylan Y, Yıldırım G, Gedikbaş A, Aslan H, Gül A. Nobel Tıp Kitabevleri 2010; 36-77.

12. Rowe T, King L, MacDonald PC, Casey ML. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase - 2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 915.
13. Mijovic JE, Demianczuk N, Olson DM, Zakar T. Prostaglandin endoperoxide H synthase Mrna expression in the fetal membranes correlates with fetal fibronectin concentration in the cervico-vaginal fluids at term: Evidence of enzyme induction before the onset of labor. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 267.
14. Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, Vander Kooy D. Oxytocin activates the inositol-phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 1988; 123: 1771.
15. Elliott CL, Allport VC, Loudon JA, Wu GD, Bennet PR. Nuclear factor-kappa B is essential for up-regulation of interleukin-8 expression in human amnion and cervical epithelial cells. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 787.
16. Germain A, Attaroglu H, MacDonald PC, Casey ML. Parathyroid hormone-related protein mRNA in avascular human amnion. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1173.
17. Riley S, Walton J, Herlick JM, Challis JR. The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1001.
18. Casey ML, MacDonald PC. The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: Modulation by transforming growth factor-beta. *Hum Reprod* 1996; 11: 62.
19. Parry S, Strauss 3rd JF. Premature rupture of the membranes. *N Engl J Med* 1998; 338: 663-670.
20. Malak TM, Bell SC. Structural characteristic of term human fetal membranes: a novel zone of extreme morphological alteration within the rupture site. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 375.
21. Meinert M, Malmström E, Tufvesson E. Labour induces increased concentrations of biglycan and hyaluronan in human fetal membranes. *Placenta* 2007; 28: 482.
22. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians gynecologists No 49. Washington DC; 2003.

23. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Preterm eylem ve postterm eylem. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Çeviri: Himmetoğlu Ö, Celtemen B. Güneş Tıp Kitabevleri 2010; 165-185.
24. Zakar T, Hertelendy F. Progesteron withdrawal: key to parturition. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 289-296.
25. Goldenberg RL, Culhane F, Iam SD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008; 371: 75-84.
26. Ernest B, Leonard B, Challis CRG. Mechanism of parturition and preterm labor. Obstet and Gynecol Surv 2000; 55: 650-660.
27. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and serviks during pregnancy and labor. Role of progesteron and nitric oxide. Ann N Y Acad Sci 1997; 828: 238-253.
28. Sangha RK, Walton JC, Ensor CM, Tai HH, Challis JR. Immunohistochemical localization, mRNA abundance and activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in placenta and fetal membranes during term and preterm labor. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 982-989.
29. Sparey C, Robson SC, Bailey J, Lyall F, Europa-Finner GN. The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and-2 and Gs (alpha) proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1705-1710.
30. Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Periviable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. Am j Obst Gynecol 2005; 193: 1175-1180.
31. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A, Menard MK, et al. and the NICHD-MFMU Network: The preterm prediction study: Prediction of preterm premature rupture of the membranes using clinical findings and ancillary testing. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 738.
32. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics; Normal and problem pregnancies. 5/E: Erken membran rüptürü (çeviri: Tanır M, Berkız A). Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi 2009: syf 713-732.
33. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, Kim IO: Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin 1beta and tumor necrosis factor

- alpha, neonatal brain white matter lesion and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19.
34. Mozurkewich E. Management of premature rupture of membranes, an evidence based approach. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 749-756.
 35. Simhan HN, Canavan TP. preterm premature rupture of membranes, diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112: 32-37.
 36. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Meis PJ, et al. The impact of cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003.
 37. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet gynecol* 2009; 201: 230-240.
 38. Mercer BM. Premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinat* 2004; 31: 765-782.
 39. Vergani P, Glidini A, Locatelli A, Cavallone M, Ciarla I, Cappellini A, Lapinski RH. Risk factors for pulmonary hypoplasia in second trimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1359-1364.
 40. Neerhof MG, Cravello C, Haney EI, Silver RK. Timing of labor induction after premature rupture of membranes between 32 and 36 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 80: 349.
 41. Mercer BM. Management of premature rupture of membranes before 26 weeks gestation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 339.
 42. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after premature rupture of the membranes. National institute of child health and human development. Maternal fetal medicine units. Network *JAMA* 1997; 278: 989-995.
 43. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lain JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, Nelson D, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am Obstet Gynecol* 2000; 182: 1089-1092.
 44. March CJ, Mosley B, Larsen A, Cerretti DP, Braedt G, Price V, Gillis S, et al. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs. *Nature* 1985; 315: 641-647.

45. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117: 3720-3732.
46. Cohen I, Rider P, Carmi Y, Braiman A. Differential release of chromatin-bound IL-1 alpha discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2574-2579.
47. Contassot E, Beer HD, French LE. Interleukin-1, inflammasomes, auto inflammation and the skin. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13590.
48. Sahoo M, Ceballos-Olvera I, del Barrio L, Re F. Role of the inflammasome, IL-1beta, and IL-18 in bacterial infections. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 2037-2050.
49. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 930-941.
50. Locksley RM, Killen N, Lenardo MJ. The TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487-501.
51. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 446-457.
52. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, Saermark T. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51: 37-43.
53. Kolb WP, Granger GA. Lymphocyte in vitro cytotoxicity: characterization of human lymphotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 61: 1250-1255.
54. Cerswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-3670.
55. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Paladino MA, Kohr WJ, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature* 1984; 312: 724-729.
56. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, Ulevitch R, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature* 1985; 316: 552-554.

57. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protect mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229: 869-871.
58. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, Hariri RJ, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470-474.
59. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, Lowry SF, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330: 662-664.
60. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985; 230: 630-632.
61. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, Goeddel DV, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 6361-6373.
62. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldaver LL. Anti-TNF-alfa therapies: the next generation. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2: 736-746.
63. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ* 2003; 10: 45-65.
64. Olszewski MB, Groot AJ, Dasty J, Knol EF. TNF trafficking to human mast cell granules: Mature Chain-Dependent Endocytosis. *J Immunol* 2007; 178: 5701-5709.
65. Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4220-4224.
66. Güner İ, Özmen D, Bayındır. Cytokines. *Türkiye Klinikleri J Med Sci D* 1997; 17: 65-74.
67. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). *Fetal and Neonatal Physiology* (9th ed). Philadelphia: WB Saunders 1998: 1967-1979.
68. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Medicine* 2003; 9: 669-676.

69. Broxmeyer HE, Li J, Hangoc G, Cooper S, Tao W, Mantel C, Graham-Evans B, et al. Myeloid progenitor cell regulatory effects of vascular endothelial cell growth factor. *Int. J. Hematol* 1995; 62: 203-215.
70. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltarak Z. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *FASEB J* 1999; 13: 9-22.
71. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Science* 2001; 112:1-17.
72. Compornolle V, Brusselmans K, Acker T, Hoet P, Tjwa M, Beck H, Plaisance S, et al. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat Med* 2002; 8: 702-710.
73. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cros MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular Signalling* 2007; 19: 2003-2012.
74. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
75. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, and Dvorak AM. Vascular permeability factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-1039.
76. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications and fetal injury. *Nutr Rev* 2007; 65: 194-202.
77. Satar M, Turhan E, Yapıcıoğlu H, Narlı N, Ozgunen FT, Çetiner S. Cord blood cytokine levels in neonates born to mothers with prolonged premature rupture of membranes and its relationship with morbidity and mortality. *Eur Cytokine Netw* 2008; 19: 37-41.
78. Corso AL, Pitroz PMC, Machado RT, Stein and Jones MH. TNF α and IL-10 levels in tracheobronchial lavage of ventilated preterm infants and subsequent lung function. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 569-576.
79. Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. The relationship between the levels of proinflammatory cytokines and AFI value in pregnancies complicated by premature of membranes. *Ginecol Pol* 2001; 72: 1163-1169.

80. Steinborn A, Kühnert M, Halberstodtm E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition. *J Perinat Med* 1996; 24: 381-390.
81. Witczak M, Torbe A, Czajka R. Maternal serum and amniotic fluid IL-1 alpha IL1-beta, IL-6 and IL8 levels in preterm and term labor complicated by PPRM. *Gynecol Pol* 2003; 74: 1343-1347.
82. Winkler M, Fischer DC, Ruck P, Horny HP, Kemp B, Rath W. Cytokine concentrations and expression of adhesion molecules in the lower uterine segment during parturition at term relation to cervical dilatation and duration of labor. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998; 202: 172-175.
83. Steinborn A, Von Gall C, Hildenbrand R, Stutte HJ, Kaufmann M. Identification of placental cytokine – producing cells in term and preterm labor. *Obs Gynecol* 1998; 91: 329-335.
84. Maymon E, Ghezzi F, Edwin SS, Mazor M, Yoon Hyun B, Gomez R, Romero R. The tumor necrosis factor alpha and its soluble receptor profile in term and preterm parturition. *AJOG* 1999; 181: 1142-1148.
85. Seramak –Mrozikiewicz A, Lorenc A, Barlik M, Lukaszewski T, Sieroszewski P, Krosnik W, et al. Concentration of selected cytokines in women with premature rupture of membranes and preterm delivery preliminary study. *Gnekol Pol* 2011; 82: 576-584.
86. Sadowsky DN, Adams KM, Grauet MG, Witkin SS, Novy MJ. Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate made. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1578-1589.
87. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, North RA, McCowan LM, Roberts CT. The interaction between the maternal BMI and angiogenic gene polymorphism associates with the risk of spontaneous preterm birth. *Mol Hum Repr* 2012; 18: 459-465.
88. Faupel JM, Fichonova RN, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, Leviton A, McElrath TF. Cluster analysis of placental inflammatory proteins can distinguish preeclampsia from preterm labor and premature membrane rupture in singleton deliveries less than 28 weeks of gestation. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 488-494.

89. Tsao PN, Wei SC, Chou HC, Ju YN, Chen CY, Hsieh FJ, Hsieh WS. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 461-465.
90. Abdelhady S, Abdel-ghafar E, Abdel-Rehim I, Abdel Gowad ER. Vascular endothelial growth factor in preterm infant with respiratory distress syndrome. *Egypt J Immunol* 2007; 14: 43-49.
91. Danishmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogic L. Preterm premature of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1131-1136.
92. Demeyere K, Remijsen Q, Demon D, Breyne K, Notebaert S, Boyen F, Guérin CJ, et al. *Vet Immunol Immunopathol* 2013.
93. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Cobo T, Sävman K, Jacobsson B. The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013.
94. Canpolat FE, Yiğit S, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Procalcitonin versus CRP as an early indicator of fetal infection in preterm premature rupture of membranes. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 180-186.
95. Hassanein SM, El-Farrash RA, Hafez HM, Hassanin OM, Abd El Rahman NA. Cord blood interleukin-6 and neonatal morbidities among preterm infants with PCR-positive *Ureaplasma urealyticum*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2106 -2110.
96. Oh KJ, Park KH, Kim SN, Jeong EH, Lee SY, Yoon HY. Predictive value of intra-amniotic and serum markers for inflammatory lesions of preterm placenta. *Placenta* 2011; 32: 732-726.
97. Najati N, Rafeey M, Melekian T. Comparison of umbilical cord interleukin-8 in low birth weight infants with premature rupture of membranes and intact membranes. *Pak J Biol Sci* 2009; 12: 1094-1097.
98. . Torbé A, Czajka R, Kordek A, Rzepka R, Kwiatkowski S, Rudnicki J. Value of vaginal fluid proinflammatory cytokines for the prediction of early-onset neonatal infection in preterm premature rupture of the membranes. *J Interferon Cytokine Res* 2007; 27: 393-398.

6.ÖZGEÇMİŞ

Şubat 1969 Adana ili doğumluyum. İlkokulu Adana Cebesoy İlkokulu, ortaokulu Adana Kız Lisesi ve liseyi Adana Paksoy Kız Lisesi' nde okudum. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1993 yılında bitirdim. Ardından 1993-1994 yılları arasında Konya Kızılören ilçesinde pratisyen hekimlik yaptım. Elazığ Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' nda 1997 yılında ihtisasa başladım ve 1999 yılında başörtüsü problemi nedeni ile ayrılmak zorunda kaldım. Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisasına 2011 yılında bıraktığım yerden devam etmeye başladım. Halen Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak çalışmaktayım.