

4236

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

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNDE
FETAL VE MATERNAL İMMUNOGLOBULİN DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet TAYYAR

KAYSERİ — 1988

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi



Bu çalışmanın yapılmasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm merhum hocamız Prof.Dr.Aydın İNAL'a, Yrd.Doğ.Dr.Birtan BORAN'a ve Yrd.Doğ.Dr.Süheyl ÖKTEN'e teşekkürü bir borę bilirim.

Dr.Mehmet TAYYAR

Kayseri,1988

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE YÖNTEM	18
BULGULAR	23
TARTIŞMA	36
SONUÇ	43
ÖZET	45
KAYNAKLAR	47

G İ R İ Ő

Erken membran rüptürü (EMR) modern obstetrikte tedavi yöntemleri tartışmalı olmağa devam eden klinik bir antitedir. Potansiyel perinatal ve maternal komplikasyonlar ile bunların önemleri gebelik haftalarına göre değişmektedir. EMR vakalarında neonatal ve maternal sepsis, prematurite ve bununla ilgili problemler, maternal ve neonatal mortalite insidansları artmaktadır. Etyolojisinin tam aydınlatılamamış olması nedeniyle tüm gayretler perinatal ve maternal komplikasyonların önlenmesi veya azaltılmasına yöneltmiştir(9,15,36,42,44,67).

EMR'nin kesin etkeni bilinmediğinden patogenezinde birçok faktörün rol aldığı sanılmaktadır. Genital bakteriyel kontaminasyon, servikal yetersizlik, polihidroamniyos, plasental anomaliler, çoğul gebelikler ve travma bu faktörler arasında sayılmaktadır(15,34,36,71,84).

Son yıllarda EMR'nin genital infeksiyonlarla olan ilişkisi birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Oluşan genital infeksiyonun

asendan olarak endoserviksten koryoamniyotik membranlara ulařtıđı ve burada kolonizasyona neden olduđu dűřünülmektedir. zerindeki patojen ajanların etkisi veya bařka faktörlerle bu patojen ajanların sinerjistik etkisiyle koryoamniyotik membranların rűptüre oldukları ileri sürülmektedir(15,30,31,34,41,44,46,54,58,59,63,65,66,67).

İnsan vücudundaki her olayda değişik reaksiyonlar gösteren immün sistem EMR olan hastalarda organizmayı, oluşmuş veya oluşabilecek infeksiyonlardan korumak amacı ile harekete geçmektedir. Aktive olan immün sistem, immunoglobulin düzeylerinde artış sağlayarak infeksiyonla mücadele etmektedir(15,19,30,31,54,67,85,93).

Bu araştırmada amacımız, gebelik esnasında infeksiyon anamnezi vermeyen ve klinik koryoamniyonit bulunmayan EMR'li hastalarda, fetal ve maternal serum immunoglobulin düzeylerini saptamak ve bunların EMR sűreleriyle olan ilişkilerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

PLASENTA

Diskoid tipte, yaklaşık 15 cm çapta, 2 cm kalınlıktadır. Termde plasentanın fetusa olan ağırlık oranı ortalama 1:6'dır. Kenarları membran şeklinde devam eder. Desidua bazalis ile ilişkili olan yüzeyine maternal yüz, amniyon boşluğuna bakan yüzeyine ise fetal yüz denir. Maternal plasenta desidua bazalisten, fetal plasenta ise koryon frondozumdan gelişir.

Plasenta fetalis dıştan içe doğru şu oluşumlardan meydana gelir:

1. Villuslar
2. Koryon zarı
3. Amniyon zarı

Plasenta maternalis ise dıştan içe doğru şu tabakalardan oluşur.

1. Desidua bazalis
2. Kompakt tabaka
3. Kapiller tabaka

Plasentanın fetal yüzü parlak amniyon zarı ile örtülüdür. Maternal yüzeyinde ise desidua ile örtülü ince koryon villusları bulunur. Maternal yüz kotiledon denilen 15-20 adet loplara ayrılmıştır(75).

UMBLİKAL KORD

Fetusu plasentaya bağlayan, ortalama 55 cm boyunda 1.5-2 cm kalınlığında mezoblastik bir oluşumdur. Yüzeyini amniyon zarı örter. İçerisinde iki arter bir ven vardır. Arterler venöz ven ise arteryel kan taşır. Umbilikal damarlarla amniyon zarı arasında mikzomatöz bağ dokusu olan "Wharton Jeli" vardır(75).

FETAL MEMBRANLAR

Fetusu uterus duvarından ayıran ve plasentanın kenarlarına kadar uzanan oluşumlardır. Amniyon, koryon ve ince bir desidua tabakasından meydana gelirler.

Amniyon 5 tabakadan oluşur. İçten dışa doğru şu şekilde sıralanır:

1. Epitel
2. Bazal membran
3. Kompakt tabaka

4. Fibroblast tabakası

5. Spongioz tabaka

Koryon 4 tabakadan oluşur. İçten dışa doğru şu şekilde sıralanır:

1. Sellüler tabaka

2. Retiküler tabaka

3. Psödobazal membran

4. Trofoblast tabakası

Amniyon ve koryonu birbirine bağlayan gevşek ve ince bağ dokusu vardır. Bu gevşek bağlantı sayesinde iki zar birbiri üzerinde kayabilir.

Fetal membranların asendan infeksiyonlarda bariyer görevi yaptığını inanılmaktadır(75).

AMNİYON SIVISI

Fetal ve maternal kaynaklardan oluşmaktadır. Maternal plazma filtratı ve fetal idrar major kaynağıdır. Amniyon ve koryon zarları ile maternal desiduaya ve plasenta içerisine sıvı değişimi olmaktadır. Umbilikal kord bu değişimde kısmen rol alır. Ayrıca fetusun yutması ve solunum yollarına sıvının girip çıkması fetus ile anne arasında amniyon sıvısının değişimine katkıda bulunur. Termde fetus ile anne arasında saatte 3500 ml amniyon sıvısı değişime uğrar. Fetus ile amniyon sıvısı arasında ise saatte 225 ml değişim olmaktadır(75,85). Amniyon sıvısının pH değeri erken gebelikte 7.22 iken, termde 7.11'e düşer(75).

Amniyon sıvısında bulunan transferrin, beta lizin, glutamik asit, interferon, katyonik antibakteriyel peptidler, proteine bağlı çin-ko ve antikorlar mikroorganizmalara karşı defans mekanizmasında rol alırlar(1,18,20,47,62,75,76,82,85,91).

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Tanım

Kontraksiyonların başlamasından önce fetal membranların rüptürü gestasyon haftasına bakılmaksızın EMR olarak tanımlanır. Fetal membranların rüptüründen doğuma kadar geçen süreye ise latent faz denir. Bazı otörler, preterm gebeliklerde oluşan EMR'yi ayırmak için preterm EMR deyimini kullanmaktadırlar(15,36,42,44).

İnsidans

Tüm doğumların % 7-12'sinde EMR görüldüğüne dair çeşitli yayınlar vardır. Blanco, EMR insidansını % 4.5-7.6 olarak rapor etmiştir(5). Yaklaşık % 70 EMR term gebeliklerde görülmektedir(15,36,44).

Etyoloji

EMR'nin kesin nedeni bilinmemektedir. Birçok faktör etyolojide suçlanmıştır. Servikal yetersizlik, geçirilmiş servikal operasyonlar, polihidroamniyos, çoğul gebelikler, plasental anomaliler, çoğul gebelikler, koitus, travma, askorbik asit yetmezliği ve genital infeksiyonlar bu faktörler arasındadır(15,34,36,41,44,54).

Epidemiyolojik çalışmalara göre subklinik genital infeksiyonlar EMR'ye neden olabilmektedirler. Son yıllarda yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda, EMR'li hastaların endoserviksinde EMR olmayan hastalardan daha fazla aerop ve anaerop mikroorganizma üretilmiştir. Koitus, pelvik muayene ve diğer yollarla oluşan vaginit, servisit gibi genital infeksiyonlar asendan olarak koryoamniyotik membranlara ulaşmaktadır. Burada birçok mekanizmanın etkisiyle EMR'nin meydana geldiği tahmin edilmektedir(15,34,36,40,41,63,66,70,71).

Tanı

EMR tanısında yalnız anamnezle yetinilmemelidir. Kesin tanı steril spekulumla yapılan pelvik muayenede serviksten sızan ve vagina arka forniksinde biriken tipik amniyon sıvısının görülmesi ile konur. Bu sıvının görülmediği durumlarda şu testler yapılabilir:

1. Fern Testi: Lam zerine konulan bir damla amniyon sıvısı kurduktan sonra ışık mikroskopunda incelenir. Eğrelti otuna benzer şekilde tipik arborizasyon görülmelidir. Bu olay sodyum kloridin östrojen etkisinde amniyon sıvısındaki musin proteini ile birleşmesi temelinde dayanır(8,72).

2. pH İncelemesi: Normal vagina pH'sı 4.5-5.5'tur. Amniyon sıvısının pH'sı termde 7.11'dir. Nitrazin kağıda kullanılarak alkali durumu saptanabilir. Servisit, vaginit olduğunda ve kan, idrar, semen varlığında yanlış pozitif sonuç bulunabilir. Bu testin doğruluk oranı % 93-96'dır(8,15,33).

3. % 0.1'lik Nil Mavisi amniyon sıvısı ile karıştırılınca fetal nukleussuz hücreler turuncu renkte mikroskopta izlenir(15,36).

4. Evans Mavisi intraamniyotik verilerek serviksten gelişini izlenir(15,44).

5. Amniyon sıvısında bulunan diamine oksidaz araştırılarak EMR tanısı konulabilir(15,36).

6. Alfa fetoprotein 35 hafta altındaki gebeliklerde faydalı bilgi verebilir(36).

EMR'de Gestasyonel Hafta ve Fetal Maturitenin Tayini

Teşhisten sonraki ikinci adım gestasyon haftasının tayini olmasıdır. Menstruel anamnez, erken gebelik testleri, fundus yüksekliği, erken ultrasonografik incelemeler gözden geçirilmelidir. Ultrasonografik ölçüm yapılırken oligohidroamniyosa bağlı fetus başında kompresyon olabileceği ve bunun biparyetal çap ölçümünde yanlışlığa neden olabileceği unutulmamalıdır. Abdominal çevre ve femur uzunluğuna bakılarak hata önlenmelidir. Akciğer maturasyonunun incelenmesi açısından mümkünse amniyosentez yapılarak veya vaginadan amniyon sıvısı alınarak lesitin/sfingomyelin oranına bakılabilir. Ayrıca fosfotidil gliserol tayini de yapılabilir(9,15,36,42,95).

EMR'de Rol Alan Mikroorganizmalar

EMR'de klinik infeksiyonların çoğu bakteriyeldir. Vajinal ve fekal flora bakterileri rol alırlar. En sık karşılaşılan mikroorganizmalar gram negatif aerobik basillerdir. E.coli, klebsiella, proteus bu pa-

tojen ajanlar arasında yer alırlar. Aerop gram pozitifler arasında ise Grup B streptokoklar, alfa hemolitik streptokoklar ve enterokoklar sayılabilir. Anaerop etkenler arasında peptokoklar, bakteroidesler, peptostreptokoklar sıklıkla rol alan bakterilerdir(34,45).

EMR ile İlgili Maternal Sorunlar

Anne ile ilgili sorunlar gelişebilecek koryoamniyonite bağlıdır. Koryoamniyonit, koryon ve amniyonun lökosit infiltrasyonu ile karakterize bir infeksiyon tablosudur. Tüm gebeliklerin % 10-20'sinde görülür. Koryoamniyonit insidansı latent faz uzadıkça artmaktadır. İlk 12 saatte % 1.7 olan insidans 48.saatten sonra % 8.6'ya çıkmaktadır. EMR olmadan hematojen veya transplasental yoldan koryoamniyonit oluşabilmektedir(8,48,85). Genel prensip olarak gebelerde 38 °C üzeri ateş olması başka infeksiyon kaynağı bulunamıyorsa klinik koryoamniyoniti düşündürmelidir. Ateşten başka fetal ve maternal taşikardi, uterusun hassaslaşması, pürülan vaginal akıntı, lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) artışı koryoamniyoniti destekler(4,42,55,67,85).

Transabdominal amniyosentez ile alınacak amniyon sıvısı Gram boyası ile boyanır ve bakteri saptanırsa tanı kolaylaşır(15,36,42,67). Romero ve arkadaşları özellikle Gram negatif infeksiyonların tanısında kullanılabilecek "Limulus amebocyte lysate" testini geliştirmişlerdir (79). Ayrıca immunofloresan inceleme ile tanı konabilir(69).

Koryoamniyonite bağlı annede endometrit, myometrit, tuboovarian apse, peritonit ve sepsis oluşabilir(8,67,85).

EMR İle İlgili Fetal Sorunlar

EMR vakalarında prematürite oranı % 13-28 olarak rapor edilmiştir(9,48). % 70 preterm EMR vakasında eylem 72 saat içinde başlamaktadır(43). Preterm EMR'de respiratuar distres sendromu (RDS) önemli bir sorundur. RDS preterm EMR'li vakalarda perinatal ölüm nedenlerinin % 28-70'ini oluşturmaktadır(15). Özellikle preterm EMR'li grupta olmak üzere tüm EMR vakalarında asfiksi fazla görülmektedir. Bunun kesin sebebi bilinmemekle beraber amniyon sıvısının kaybıyla intrauterin fetal respiratuar hareketlerin kısıtlanmasına bağlayanlar vardır(9). Koryoamniyona bağlı omfalit, konjenital pnömoni, fetal septisemi ve septik şok görülebilir. Neonatal sepsise bağlı ölüm oranı % 3-19 arasındadır (8,9,35,42,44,48,67,85).

EMR'de Yönetim

EMR vakalarında yönetim term ve preterm dönemlerde farklıdır.

Term EMR'de Yönetim: EMR tanısı konulup, kordon sarkması ekarte edildikten sonra 24 saat eksternal elektronik monitöre bağlanarak fetal kalp atımları takip edilmelidir. EMR'de fetal distres sık görülmektedir(15,42,68). Fetal distresi önlemek için intrapartum amniyoinfüzyon tedavisi önerenler vardır(72). 24 saatlik sürede infeksiyon gelişir ve eylem başlamazsa oksitosinle indüksiyona başlanır. Cevap alınmazsa sezaryen yapılmalıdır(15,35,36,37,38,42).

Preterm EMR'de Yönetim: EMR'nin fetal pulmoner maturiteyi hızlandırdığı görüşünde olan(12,92) ve etkilemediğini savunan(9,10,37,67,83) birçok rapor literatürde yer almaktadır.

Preterm EMR'de steroid kullanımı halen tartışmalıdır. Bu hastalarda steroid kullanılarak fetal akciğer maturasyonunun hızlandırabileceği yolundaki görüşlere(7,32) karşı infeksiyöz morbiditeyi steroidlerin artırdığı ve RDS açısından faydalı olmadığını ileri süren(33,52,53,74,83) otörler vardır.

Preterm EMR'de diğer tartışmalı konular tokolitik ajanlar ve proflaktik antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Tokolitik ajanlar ancak prematuriteye göre infeksiyon riski geri planda ise kullanılabilir. Antibiyotikler ise koryoamniyonit ve neonatal sepsis insidansını azaltmaktadır. Ayrıca rezistans gelişebilir ve neonatal bakteryolojik çalışmalarda yanlışlıklara neden olabilir. Bu sebeplerle proflaktik antibiyotik kullanılmamaktadır(15,35,36,42,51). Bunun istisnası Grup B beta hemolitik streptokok (GBBHS) saptanan vakalardır. Neonatal GBBHS infeksiyonu genellikle letal seyrederek. Bu nedenle proflaktik antibiyotik başlanması uygundur(1,17,77,85,94).

34-37 haftalık gebelerde fetal akciğerin matur olduğu saptanırsa oksitosinle induksiyon ve gerekirse sezaryen ile doğum gerçekleştirilir. 34.haftadan küçük gebeliklerde agresif ve konservatif yöntemler vardır. Konservatif yöntemde hasta yatak istirahatine alınır ve eksternal fetal monitöre bağlanır. Ayrıca uterus hassasiyeti, ateş, nabız ve steril pet takibi yapılır. CRP takibi önerenler de vardır. Bunların sonucunda koryoamniyonit tanısı konulursa agresif yöntemle geçilir. Oksitosinle induksiyon ve gerekirse sezaryen yapılır. Neonatal yaşam ümidinin çok az olduğu vakalarda fetal ve maternal riskler hastaya anlatılarak klinik koryoamniyonit çıkana kadar konservatif tedavi uygulanabilir (2,6,10,37,39,50,51,55).

İMMUNİTE

İmmunite, vücuda giren yabancı maddelerin nötralize edilmesi, dışarıya atılması veya metabolize edilmesi için organizmanın oluşturduğu tüm fizyolojik mekanizmalara denir. Canlı insan vücuduna girdiğinde kendisiyle birleşmeğe yetenekli antikör denilen özel reaksiyon cisimlerinin oluşumuna neden olan maddeye antijen ismi verilir. Antijen vücuda girdiğinde iki çeşit immunolojik olay gelişir:

1. **Hücresel İmmunite:** Yüzeylerinde antikora benzeyen molekülleri taşıyan duyarlı lenfositlerin yapımı gerçekleşir. Hücresel immunité işlevlerini T lenfositler yürütür.

2. **Humoral İmmunite:** Serbest antikör sentezi ve bunun kan ve diğer vücut sıvılarına salınımı söz konusudur. Humoral immunité işlevlerini B lenfositler yürütür(3,13,56).

T Lenfositler

Lenfositlerin % 60-75'i T lenfositidir. Bunlar timusun güdümünde gelişirler. Çoğu antijene karşı B lenfositler ile işbirliği yaparlar. Yüzeylerinde immunoglobulin (Ig) bulunmaz. Yaşam süreleri uzundur (ay-yıl). Antijenik uyarılarla lenfoblastlara dönüşürler. T lenfositleri, lenf düğümlerinde, lenfoid folliküller arasında ve korteksin derin alanlarında, dalakta periarteriyel lenfatik kılıfta yerleşir(3,13,56).

B Lenfositler

Kemik iliğinin etkisi altında gelişirler. B lenfositler Ig (antikör) sentezinden sorumludurlar. Yaşam süreleri kısadır (gün-hafta).

Yüzeylerinde antijen reseptörü görevi yapan Ig molekülleri taşırlar. Antijenik uyarılarla plazma hücrelerine dönüştürler. Olgun plazma hücreleri ise Ig sentezler. B lenfositleri, lenf düğümlerinde, lenfoid folliküllerde, subkapstüller ve medüller alanlarda, dalakta marginal zonda ve kırmızı pulpada yerleşirler.

T ve B lenfositlerden başka % 1-2 oranında "null" lenfositler vardır. "Non-T", "Non-B" lenfositler de denir(3,13,56).

İmmunoglobulinler

Kan ve doku sıvılarında bulunan antijenik uyarılara karşı oluşan antikörlere immunoglobulinler denir. Serum proteinlerinin gama globulin kesiminde bulunurlar. Total serum proteinlerinin % 1-2'si kadarcını oluştururlar. Ig'de ağır (H) ve hafif (L) zincirler vardır. H ve L polipeptid zincirleri disulfid bağlarıyla bağlanırlar. H ve L zincirleri önce birleşerek antikör molekülünün yarısını sonra iki yarım molekül birleşerek antikörü oluştururlar. Bir Ig molekülünde bir Fc(kristalize olabilen fragman) bölümü ve birbirinin aynı iki Fab (antijen bağlayan fragman) bölümü vardır.

İmmunoglobulinler IgG, IgM, IgA, IgD ve IgE olarak beş gruba ayrılırlar. Bu beş Ig'den IgG, IgM ve IgA antimikrobiyal mekanizmalarda rol alırlar. IgG serum ve ekstrasellüler sıvıda bulunur. IgM büyük moleküldür ve yalnız intravasküler aktivitesi vardır. IgA ise internal ve eksternal sekresyonlarda yer alır. Ig'ler infeksiyöz ajanla birleşir ve fagositozu hızlandırır. Komplemanla birlikte patojen organizmanın hücre duvarında hasar yaparak ölümüne neden olurlar(3,13,19,85,87,93).

İmmunoglobulin G

Bütün Ig'lerin % 75'ini oluşturur. Molekül ağırlığı 150 000'dir. Yetişkin insanların serumunda ortalama 1200 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur. Fetal hayatın 12.haftasında sentezi başlar. Plasentayı geçen tek Ig'dir. Term fetusta serum düzeyi ortalama 1100 mg/100 ml'dir. Bugüne kadar dört IgG alt sınıfı saptanmıştır. Bakteri, virüs ve toksinlere karşı organizmanın defansını sağlar. Komplemanı fikse ederek opsonizasyonda fagositozu kolaylaştırır(3,13,19,86).

İmmunoglobulin M

Tüm Ig'lerin % 7'sini oluşturur. Beş alt birimden oluşur. Molekül ağırlığı 970 000'dir. Yetişkin insanların serumunda ortalama 160 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur. Fetal hayatın 11.haftasında sentezi başlar. Term fetusta serum düzeyi ortalama 10 mg/100 ml'dir. Antijenlere karşı ilk olarak ortaya çıkar. Kompleman fikse eder ve retikuloendotelial sisteme yardımcı olur. Opsonizasyon, aglutinasyon ve sitolizde rol almaktadır(3,13,19,86).

İmmunoglobulin A

Serumda ve sekresyonlarda bulunur. Serumda olanı % 1-5'idir. Molekül ağırlığı 150 000'dir. Salgısal IgA, gözyaşında, tükürük ve bronş salgılarında, mide, barsak sıvıları ve idrarda bulunur. Molekül ağırlığı 385 000'dir. Yetişkin insanların serumlarında IgA ortalama 200 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur. Fetusta sentezi 30.haftaya kadar gecikebilir. Term fetusta serum düzeyi ortalama 3 mg/100 ml'dir. Ağır zincirleri ile birbirinden ayrılabilen IgA¹ ve IgA² gösterilmiştir. IgA

erken antibakteryel ve antiviral defans sağlar. Aglutinasyonda IgG'den daha etkilidir(3,13,19,86).

İmmunoglobulin D

Molekül ağırlığı 184 000'dir. Yetişkin insanların serumunda ortalama 3 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur. Fetal hayatta lenfoit sistemin maturasyonu ve regulasyonunda rol aldığı sanılmaktadır. Erişkin B lenfositlerinde ilk antijen bağlayan reseptör görevi yaptığı düşünülmektedir. Kompleman bağlamaz(3,13,19,28,86).

İmmunoglobulin E

Molekül ağırlığı 190 000'dir. Yetişkin insanların serumunda 0.01-0.07 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur. Kompleman bağlamaz. Allerjik hipersensitivitede rol almaktadır(3,13,19,86).

GEBELİK VE EMR'DE İMMÜNİTE

Amino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı gebelerde ilk trimesterden sonra giderek IgG, IgM ve IgA düzeylerinde azalma saptanmıştır(5). Havuk ve Tanır'ın araştırmalarında aynı sonuçlar elde edilmiştir(49). IgG düzeylerinin gebelerde giderek azalacağını fakat IgM ve IgA düzeylerinin değişmeyeceğini ileri süren otörler de vardır (85).

Fetal immün sistem gestasyonun 11.haftasından itibaren fonksiyonlarına başlar(30,87). Gebelik esnasında fetus Ig sentezler ve bunlar amniyon sıvısına geçerler. İntrauterin infeksiyonlarda kord ve amniyon sıvısı Ig düzeyleri artmaktadır(16,24,26).

Kord IgG ve IgM düzeyi 36-38.gebelik haftasına kadar yükselmekte ve daha sonra sabit kalmaktadır. IgA ve IgD ise gebelik haftalarıyla birlikte artmamaktadır(27). Sağlıklı bir fetusta kord IgM düzeyi adult düzeyinin % 10'unu, IgG ise adult düzeyi kadardır. IgA ise çok düşük düzeyde bulunur. Sağlıklı bir fetusta kord IgG'nin büyük bir kısmı maternal orijinlidir(2).

Fetal Ig düzeyleri ile fetal cinsiyet arası fark bulunamamıştır (27).

Fetal IgM ve IgG 2000 g altındaki fetuslarda 2000 g üzerindeki fetuslara nazaran daha düşük bulunmuştur. IgA ve IgD ise fetal ağırlığa göre değişmemektedir(27,64,90).

Yıllarca kord IgM ve IgA düzeyleri intrauterin fetal infeksiyonların tanısında kullanılmıştır. Her iki Ig özellikle sitomegalovirus, rubella, toksoplazma infeksiyonlarında kord kanlarında artmaktadır(2, 8,24). Son yıllarda intrauterin infeksiyonlara karşı oluşan Ig'ler artık spesifik olarak saptanabilmektedir. Sitomegalovirusa karşı oluşan spesifik IgM ve IgA antikoru "radioimmunoassay (RIA)" tekniği ile gösterilmiştir(25,60,88). Rubella ve polyoma viruslarına karşı oluşan spesifik IgM'ler RIA antikor yakalama metodu (MACRIA) ile tesbit edilebilmektedir(21,23). Toksoplazmozise karşı oluşan spesifik IgG ve IgA araştırılabilmesi için "enzym-linked immunosorbent assay (ELISA)" ve bunun daha hassas yöntemleri geliştirilmiştir(57,73).

EMR'nin etyolojisinde genital infeksiyonun rolü bazı otörlerce ileri sürülmektedir. Klinik koryoamniyoniti olmayan ve gebelik esnasın-

da infeksiyon anamnezi vermeyen EMR vakalarının kord ve maternal serumlarında Ig düzeyleri araştırılmıştır. Otörler ilk 12-24 saatlik dönemde bariz olmak üzere IgG, IgM ve IgA düzeylerinde artışlar saptamışlardır. 12-24 saat EMR döneminde Ig artışını subklinik koryoamniyonite, daha sonraki Ig düzey yüksekliğinin ise EMR'nin komplikasyonu olarak gelişen infeksiyona bağlı olduğunu savunmuşlardır(24,30,31,54,67).



M A T E R Y A L V E Y Ö N T E M

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 15 Şubat - 31 Aralık 1987 tarihleri arasında EMR tanısı konan, klinik koryoamniyonit saptanmayan ve gebelik esnasında infeksiyon anamnezi vermeyen 39 hasta çalışmaya alındı. Ayrıca EMR'siz 30 doğum vakası kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

Hastalar aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

12-24 Saat EMR Grubu: Fetal membranların rüptüre olmasından doğuma kadar geçen süre 12-24 saat olan 20 vakadan oluştu.

25-72 Saat EMR Grubu: Fetal membranların rüptüre olmasından doğuma kadar geçen süre 25-72 saat olan 19 vakadan oluştu.

Kontrol Grubu: Fetal membranların rüptüre olmasından doğuma kadar geçen süre 12 saatten az olan 30 vakadan oluştu.

Klinik değerlendirmede şu malzemeler kullanıldı:

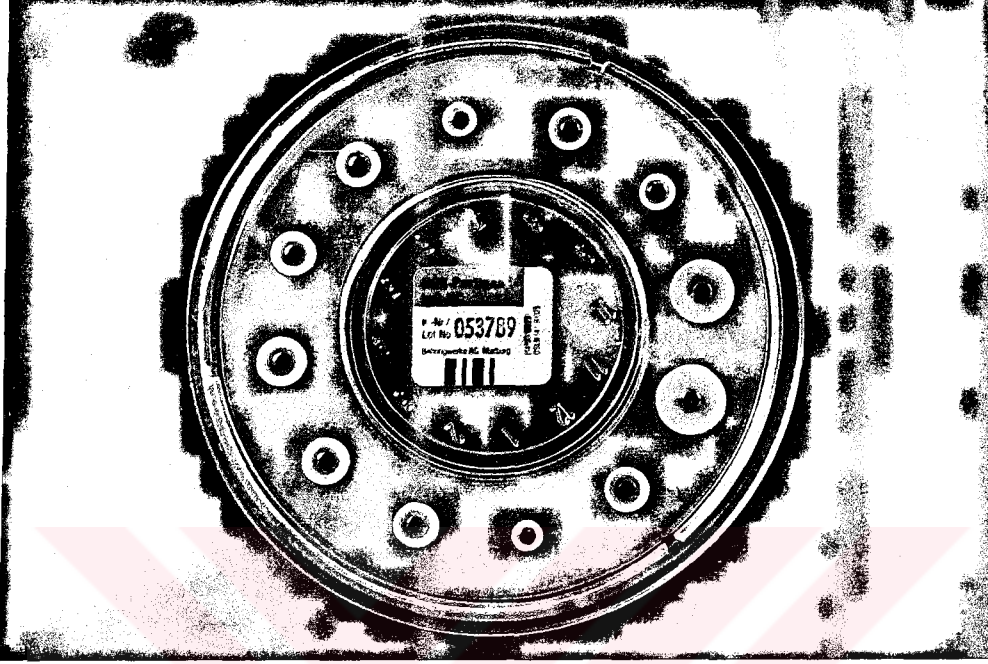
Steril eldiven, steril Graves spekulumu, steril tp, pH indikatör kağıdı.

Klinik Yöntemler

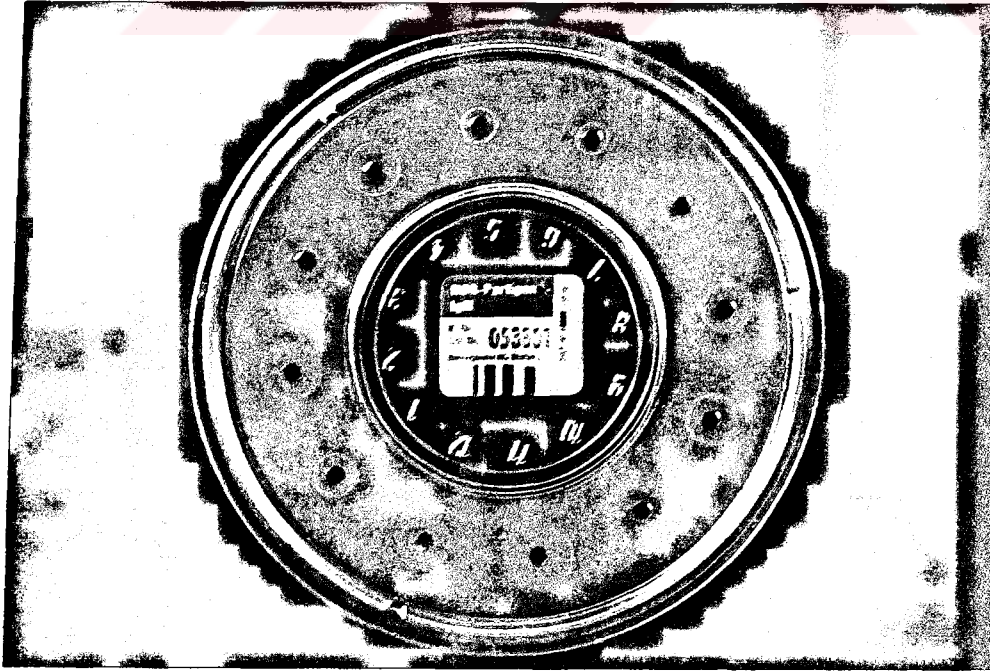
Kliniğimize amniyon sıvısı gelmesi nedeniyle başvuran gebeler jinekolojik masaya litotomi pozisyonunda yatırıldı. Vulva antiseptik solusyonla temizlendi. Graves spekulumu steril eldiven giyilerek takıldı. Servikal ostan amniyon sıvısının gelişi gözlendi. Posterior fornikste göllenmeye dikkat edildi. Amniyon sıvısının gözlenmediği hastalarda verniks kazeozanın gelmesi, önde gelen fetus kısmının görülmesi veya pH indikatör kağıdı uygulanarak alkali değişimin saptanması ile tanı konuldu. Fetal membranların rüptüründen itibaren 12 saat geğmesine rağmen spontan kontraksiyon başlamayan hastalar oksitosinle indüklendi ve doğum vaginal veya abdominal yolla geręekleřtirildi.

EMR tanısı konulan ve kontrol grubuna alınan gebeler doğum masasına alındığında ön kol venalarından ve doğumun üçüncü döneminde umbilikal kordlarından 5 cc kan steril tüplere alındı. Alınan kanlar santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve analiz yapılıncaya kadar -20 °C 'de saklandı. Elde edilen serumlarda IgG, IgM ve IgA çalışılması planlandı.

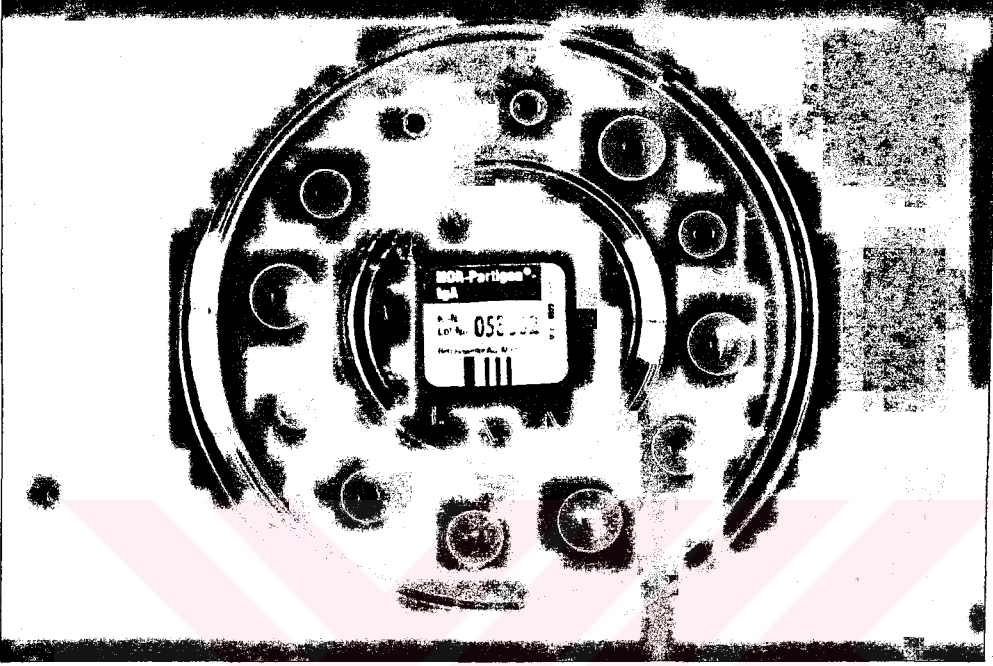
Ig'lerin kantitatif değerlendirilmeleri tek yönlü immunodiffuzyon yöntemi ile yapıldı. Çalışmada Nor-Partigen IgG, IgM ve IgA kitleleri (Behrinwerke AG Marburg W, Batı Almanya) kullanıldı (Resim 1,2,3). Ig kitleri üzerindeki koruyucu tabaka çalışmadan 5 dakika önce çıkartılarak oda ısısında bekletildi.



Resim 1. IgG Düzeyinin İmmunodiffüzyon Yöntemi İle Saptanması.



Resim 2. IgM Düzeyinin İmmunodiffüzyon Yöntemi İle Saptanması.



Resim 3. IgA Düzeyinin İmmunodiffüzyon Yöntemi ile Saptanması.

IgG ve IgA Düzeylerinin Saptanması

Plaklardaki standart ölçüme sahip kuyulara 5 mikrolitre serum örnekleri konuldu. Plaklar oda ısısında 48-72 saat bekletildi. Kuyular etrafında daire şeklinde oluşan presipitin halkaları özel cetvel ile milimetre cinsinden ölçüldü. Elde edilen değerler standart değerler ile karşılaştırılarak sonuçları mg/100 ml olarak verildi.

IgM Düzeyinin Saptanması

IgG ve IgA tayinlerindeki yöntemler kullanıldı. Tek farkı hasta serumlarının plaklara konulduktan sonra 5 gün oda ısısında bekletilmesidir.

Elde edilen veriler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik (Student T) testi ile karşılaştırıldı(89).



B U L G U L A R

Araştırmanın yapıldığı tarihler arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 782 doğum oldu. Bunların 50'sinde EMR vardı. Bu süre içinde EMR sıklığı % 6.1 olarak bulundu. 50 EMR vakasından klinik koryoamniyonit gelişmeyen ve gebelik esnasında infeksiyon anamnezi vermeyen 39 hasta çalışmaya alınarak prospektif incelendi.

Çalışma kapsamındaki EMR vakalarının sezaryen insidansı % 7.6 olarak bulundu. Kontrol grubunun sezaryen insidansı ise % 10 olarak saptandı.

Maternal yaş ortalamaları 12-24 saat EMR grubunda 26.55 ± 4.99 , 25-72 saat EMR grubunda 24.84 ± 4.11 ve kontrol grubunda 25.93 ± 4.20 olarak bulundu.

12-24 saat EMR grubunda gestasyonel yaş ortalaması 39.20 ± 1.61 hafta idi. Bu ortalama 25-72 saat EMR grubunda 38.73 ± 2.25 hafta ve kontrol grubunda 39.56 ± 1.41 hafta olarak saptandı.

12-24 saat EMR grubunda fetal ağırlık ortalaması 3239.50 ± 649.29 g iken, bu değer 25-72 saat EMR grubunda 2911.05 ± 535.35 g ve kontrol grubunda 3236.66 ± 402.99 g olarak bulunmuştur.

Üç grubun anne ve gestasyonel yaş ortalamaları arası önem denetimleri, önemsiz olarak saptanmıştır (Tablo I,II,III).

Tablo I. 12-24 Saat EMR Grubu İle Kontrol Grubunun Anne Yaşı, Gestasyonel Yaş ve Fetal Ağırlık Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=30)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
Anne yaşı(yıl)	26.55	4.99	25.93	4.20	0.46	0.05	Önemsiz
Gestasyonel yaş (hafta)	39.20	1.61	39.56	1.41	0.82	0.05	Önemsiz
Fetal ağırlık(g)	3239.50	649.29	3236.66	402.99	0.01	0.05	Önemsiz

Fetal ağırlık ortalamaları arası önem denetiminde ise 25-72 saat EMR grubu ile kontrol grubu arası önem denetimi, önemli bulunmuştur (Tablo II).

12-24 saat EMR grubu ile kontrol grubu ve 25-72 saat EMR grubu fetal ağırlık ortalamaları arası önem denetimleri, önemsiz olarak saptanmıştır (Tablo I,III).

Tablo II. 25-72 Saat EMR Grubu İle Kontrol Grubunun Anne Yaşı, Gestasyonel Yaş ve Fetal Ağırlık Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	25-72 SAAT EMR GRUBU		KONTROL GRUBU		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önemi Denetimi
	(n=19)	Ort.± SD	(n=30)	Ort.± SD			
Anne yaşı(yıl)	24.84	4.11	25.93	4.20	0.90	0.05	Önemsiz
Gestasyonel yaş (hafta)	38.73	2.25	39.56	1.41	1.44	0.05	Önemsiz
Fetal ağırlık(g)	2911.05	535.35	3236.66	402.99	2.28	0.05	Önemli

Tablo III. 12-24 Saat EMR Grubu İle 25-72 Saat EMR Grubunun Anne Yaşı, Gestasyonel Yaş ve Fetal Ağırlık Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU		25-72 SAAT EMR GRUBU		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önemi Denetimi
	(n=20)	Ort. ± SD	(n=30)	Ort. ± SD			
Anne yaşı(yıl)	26.55	4.99	24.84	4.11	1.17	0.05	Önemsiz
Gestasyonel yaş (hafta)	39.20	1.61	38.73	2.25	0.75	0.05	Önemsiz
Fetal ağırlık(g)	3239.50	649.29	2911.05	535.35	1.73	0.05	Önemsiz

12-24 saat EMR grubunda vakaların gravida ortalaması 2.05 ± 1.76 , parite ortalaması 0.50 ± 0.83 , abortus ortalaması 0.60 ± 1.35 ve yaşayan çocuk ortalaması 0.40 ± 0.68 olarak bulunmuştur.

25-72 saat EMR grubunda vakaların gravida ortalaması 1.84 ± 1.80 , parite ortalaması 0.74 ± 1.59 , abortus ortalaması 0.10 ± 0.45 ve yaşayan çocuk ortalaması 0.74 ± 1.59 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda ise gravida ortalaması 2.00 ± 1.05 , parite ortalaması 0.87 ± 1.14 , abortus ortalaması 0.27 ± 0.09 ve yaşayan çocuk ortalaması 0.53 ± 0.73 olarak bulunmuştur.

Tablo IV. 12-24 Saat EMR Grubu ve Kontrol Grubunun Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU (n=20)		KONTROL GRUBU (n=30)		t	p	Ortalamlar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
Gravida	2.05	1.76	2.00	1.05	0.11	0.05	Önemsiz
Parite	0.50	0.83	0.87	1.14	1.71	0.05	Önemsiz
Abortus	0.60	1.35	0.27	0.09	1.05	0.05	Önemsiz
Yaşayan çocuk	0.40	0.68	0.53	0.73	0.66	0.05	Önemsiz

Tablo V. 25-72 Saat EMR Grubu İle Kontrol Grubunun Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	25-72 SAAT EMR GRUBU (n=19)		KONTROL GRUBU (n=30)		t	p	Ortalamlar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
Gravida	1.84	1.80	2.00	1.05	0.35	0.05	Önemsiz
Parite	0.74	1.59	0.87	1.14	0.31	0.05	Önemsiz
Abortus	0.10	0.45	0.27	0.09	1.14	0.05	Önemsiz
Yaşayan çocuk	0.74	1.59	0.53	0.73	0.52	0.05	Önemsiz

Her üç grup arasında gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk ortalamaları arası önem denetimi, önemsiz olarak saptanmıştır (Tablo IV, V, VI).

Tablo VI. 12-24 Saat EMR Grubu İle 25-72 Saat EMR Grubunun Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Çocuk Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

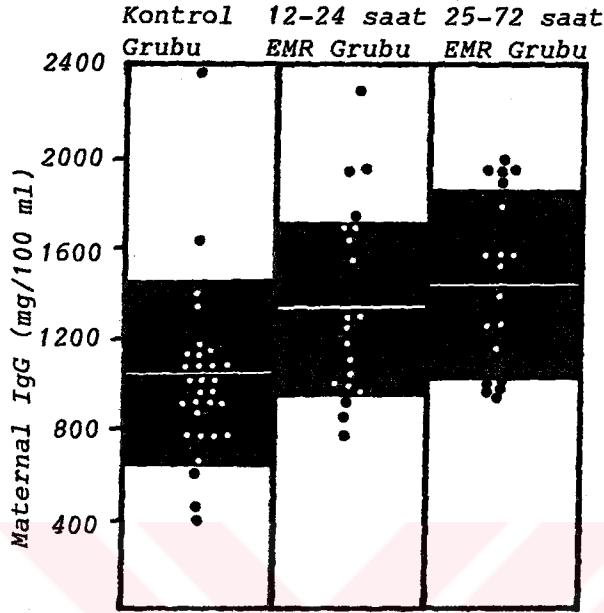
	12-24 SAAT EMR GRUBU (n=20)		25-72 SAAT EMR GRUBU (n=19)		t	p	Ortalamlar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
Gravida	2.05	1.76	1.84	1.80	0.36	0.05	Önemsiz
Parite	0.50	0.83	0.74	1.59	0.59	0.05	Önemsiz
Abortus	0.60	1.35	0.10	0.45	1.55	0.05	Önemsiz
Yaşayan çocuk	0.40	0.68	0.74	1.59	0.85	0.05	Önemsiz

12-24 saat EMR grubunda maternal IgG ortalama düzeyi 1342.25 ± 433.36 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 282.10 ± 70.06 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 281.25 ± 65.85 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

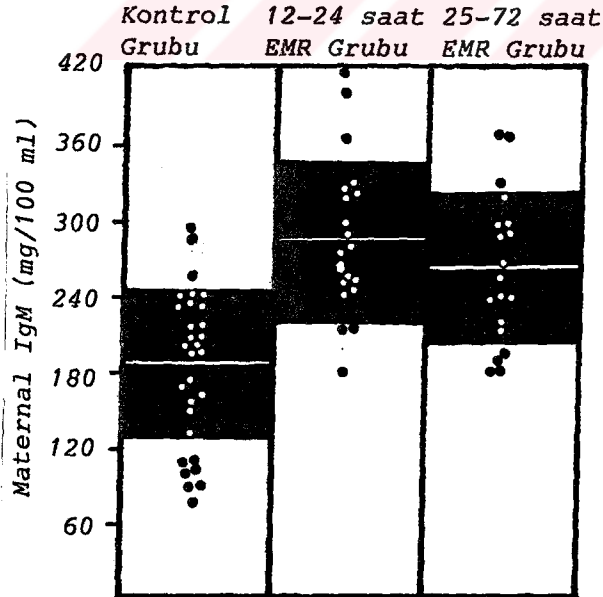
25-72 saat EMR grubunda maternal IgG ortalama düzeyi 1462.21 ± 364.93 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 261.63 ± 65.09 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 289.58 ± 68.85 mg/100 ml olarak saptandı.

Kontrol grubunda ise maternal IgG ortalama düzeyi 1027.50 ± 458.45 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 185.33 ± 61.37 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 188.75 ± 80.05 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

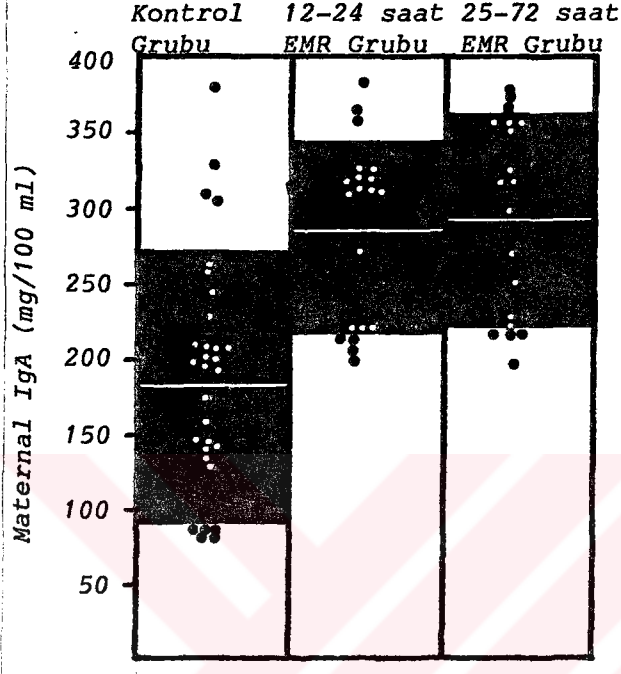
Çalışma kapsamındaki üç grupta saptanan maternal Ig düzeyleri ve bunların ortalamaları ile standart sapmaları Şekil 1,2 ve 3'te gösterilmiştir.



Şekil 1. Üç Çalışma Grubunda Maternal IgG Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi ile ve Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir.



Şekil 2. Üç Çalışma Grubunda Maternal IgM Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi ile ve Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir.



Şekil 3. Üç Çalışma Grubunda Maternal IgA Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi ile Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir.

12-24 saat EMR grubu ile kontrol grubu arasında, Maternal IgG, IgM ve IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemli olarak saptanmıştır (Tablo VII).

12-24 saat EMR grubu ile 25-72 saat EMR grubu arasında maternal IgG, IgM ve IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemsiz olarak bulunmuştur (Tablo VIII).

25-72 saat EMR grubu ile kontrol grubu arasında, maternal IgG, IgM ve IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemli olarak saptanmıştır (Tablo IX).

Tablo VII. 12-24 Saat EMR İle Kontrol Grubunun Maternal IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=20)		KONTROL GRUBU (mg/100 ml) (n=19)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1342.25	433.36	1027.50	458.45	2.46	0.01	Önemli
IgM	282.10	70.06	185.33	61.37	5.03	0.01	Önemli
IgA	281.25	65.85	188.75	80.05	4.46	0.01	Önemli

Tablo VIII. 12-24 Saat EMR İle 25-72 Saat EMR Grubunun Maternal IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=20)		25-72 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=19)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1342.25	433.36	1462.21	364.93	0.94	0.05	Önemsiz
IgM	282.10	70.06	261.63	65.09	0.95	0.05	Önemsiz
IgA	281.25	65.85	289.58	68.85	0.39	0.05	Önemsiz

Tablo IX. 25-72 Saat EMR Grubu İle Kontrol Grubu Arasında Maternal IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

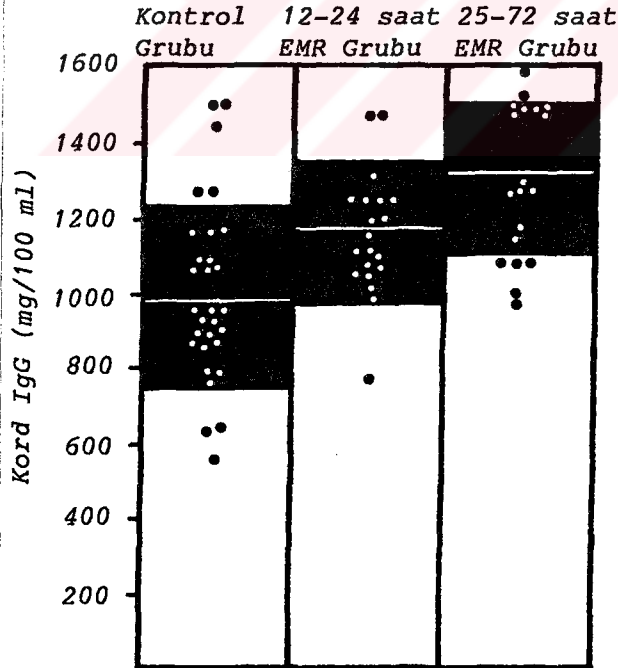
	25-72 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=19)		KONTROL GRUBU (mg/100 ml) (n=30)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1462.21	364.93	1027.50	458.45	3.67	0.01	Önemli
IgM	261.63	65.09	185.33	61.37	4.09	0.01	Önemli
IgA	289.58	68.85	188.75	80.05	4.69	0.01	Önemli

12-24 saat EMR grubunda kord Ig ortalama düzeyleri IgG için 1115.50 ± 175.16 mg/100 ml, IgM için 11.67 ± 1.57 mg/100 ml ve IgA için 4.06 ± 0.83 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

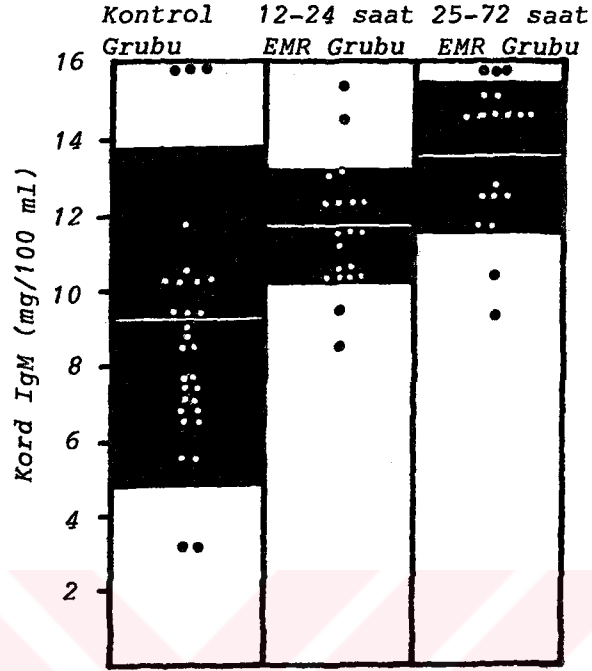
25-72 saat EMR grubunda kord IgG ortalama düzeyi 1292.05 ± 213.73 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 13.57 ± 2.06 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 4.35 ± 0.65 mg/100 ml olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda ise kord IgG ortalama düzeyi 994.70 ± 238.88 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 9.17 ± 4.57 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 3.05 ± 0.57 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

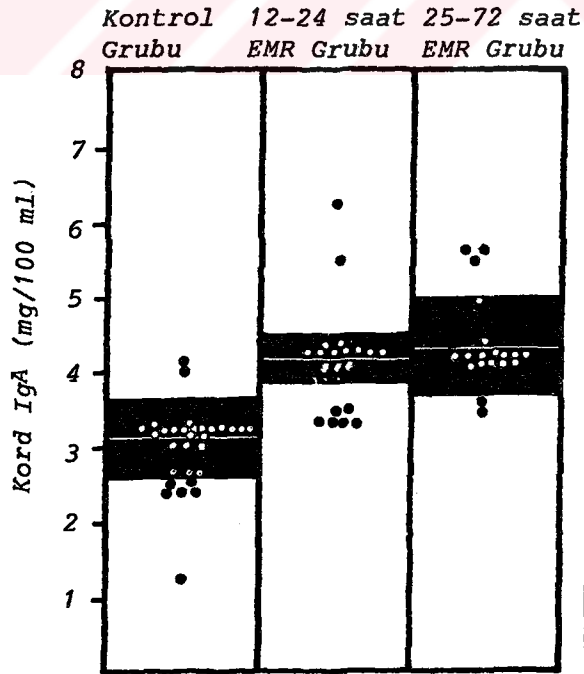
Çalışma kapsamındaki üç grupta saptanan kord Ig düzeyleri ve bunların ortalamaları ile standart sapmaları Şekil 4,5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 4. Üç Çalışma Grubunda Kord IgG Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi İle ve Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir



Şekil 5. Üç Çalışma Grubunda Kord IgM Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi İle ve Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir.



Şekil 6. Üç Çalışma Grubunda Kord IgA Düzeyleri Gösterilmiştir. Her Nokta Bir Vakayı Simgelemektedir. Aritmetik Ortalama Santral Çizgi İle ve Standart Sapma Koyu Renkli Saha Olarak Belirtilmiştir.

12-24 saat EMR grubu ile kontrol grubu arasında, kord IgG, IgM ve IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemli bulunmuştur (Tablo X).

Tablo X. 12-24 Saat EMR İle Kontrol Grubu Kord IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	12-24 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=20)		KONTROL GRUBU (mg/100 ml) (n=30)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1155.50	175.16	994.70	238.88	2.74	0.01	Önemli
IgM	11.67	1.57	9.17	4.57	2.76	0.01	Önemli
IgA	4.06	0.83	3.05	0.57	4.78	0.01	Önemli

12-24 saat EMR grubu ile 25-72 saat EMR grubu arasında, kord IgG ve IgM düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemli olarak saptanmıştır. Fakat her iki grup kord IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemsiz olarak bulunmuştur (Tablo XI).

Tablo XI. 12-24 Saat EMR Grubu İle 25-72 Saat EMR Grubu Kord IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması

	12-24 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=20)		25-72 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=19)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1155.50	175.16	1292.05	213.73	2.18	0.05	Önemli
IgM	11.67	1.57	13.57	2.06	3.22	0.01	Önemli
IgA	4.06	0.83	4.35	0.65	1.20	0.05	Önemsiz

25-72 saat EMR grubu ile kontrol grubu arasında kord IgG, IgM ve IgA düzey ortalamaları arası önem denetimi, önemli olarak saptanmıştır (Tablo XII).

Tablo XII. 25-72 Saat EMR Grubu İle Kontrol Grubu Kord IgG, IgM ve IgA Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	25-72 SAAT EMR GRUBU (mg/100 ml) (n=19)		KONTROL GRUBU (mg/100 ml) (n=30)		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Denetimi
	Ort.±	SD	Ort.±	SD			
IgG	1292.05	213.73	994.70	238.88	3.54	0.01	Önemli
IgM	13.57	2.06	9.17	4.57	4.58	0.01	Önemli
IgA	4.35	0.65	3.05	0.57	7.12	0.01	Önemli

12-24 saat EMR grubunda erkek fetusların IgG ortalama düzeyi 1095.90 ± 157.15 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 11.55 ± 1.02 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 4.11 ± 0.93 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

12-24 saat EMR grubunda kız fetusların IgG ortalama düzeyi 1180.10 ± 179.30 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 11.79 ± 2.03 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 4.01 ± 0.74 mg/100 ml olarak saptanmıştır.

Yine aynı grupta kız ve erkek fetusların kord Ig ortalama düzeyleri arası önem denetimi, önemsiz olarak sonuçlanmıştır (Tablo XIII).

Kontrol grubunda erkek fetusların IgG ortalama düzeyi 1019.57 ± 249.18 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 9.34 ± 4.95 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 3.05 ± 0.75 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

Tablo XIII. 12-24 Saat EMR Grubunda Erkek ve Kız Fetusların Kord Ig Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	ERKEK FETUSLAR (mg/100 ml) (n=10) Ort.± SD		KIZ FETUSLAR (mg/100 ml) (n=10) Ort.± SD		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Deneti- mi
IgG	1095.90	157.15	1180.10	179.30	1.12	0.05	Önemsiz
IgM	11.55	1.02	11.79	2.03	0.33	0.05	Önemsiz
IgA	4.11	0.93	4.01	0.74	0.27	0.05	Önemsiz

Aynı grupta kız fetusların IgG ortalama düzeyi 956.46 ± 231.21 mg/100 ml, IgM ortalama düzeyi 8.66 ± 4.31 mg/100 ml ve IgA ortalama düzeyi 3.04 ± 0.38 mg/100 ml olarak saptanmıştır.

Kontrol grubunda kız ve erkek fetusların kord Ig ortalama düzeyleri arası önem denetimi, önemsiz olarak bulunmuştur (Tablo XIV).

Tablo XIV. Kontrol Grubunda Erkek ve Kız Fetusların Kord Ig Düzey Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılması.

	ERKEK FETUSLAR (mg/100 ml) (n=14) Ort.± SD		KIZ FETUSLAR (mg/100 ml) (n=16) Ort.± SD		t	p	Ortalamalar Arası Farkın Önem Deneti- mi
IgG	1019.57	249.18	956.46	231.21	0.72	0.05	Önemsiz
IgM	9.34	4.95	8.66	4.31	0.40	0.05	Önemsiz
IgA	3.05	0.75	3.04	0.38	0.05	0.05	Önemsiz

T A R T I Ő M A

EMR, etyolojisi ve yaklaşım yöntemlerinde görüő birliği oluřturulamamıő bir obstetrik sorundur. Önemli maternal ve perinatal komplikasyonlara neden olduğundan etyolojisinin aydınlatılabilmesi için araştırmalar sürdürölmektedir.

Son yıllarda yapılan çalıőmalar genital infeksiyonun EMR etyolojisinde önemli rol aldığını ortaya koymuştur. Genital infeksiyonun varlığını ve seyrini takip etmek için değişik yöntemler kullanılmaktadır.

İmmun sistemin infeksiyonlara karşı direnç mekanizmasında rol aldığı yıllardır bilinmektedir. Retikulo endotelial sistem, kompleman ve antikorların interferon, lizozim gibi faktörlerle iő birliği sonucu organizma infeksiyonlara karşı korunur. Bu korunma esnasında oluşan immunolojik cevap düzeylerinin incelenmesi ve yorumlanması mümkündür(13, 19,30,31,54).

Bu araştırmada EMR tanısı konmuş 39 vakanın maternal ve kord serumlarında IgG, IgM ve IgA düzeyleri araştırıldı.

Bu çalışmanın yapıldığı tarihlerde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 728 doğumda 50 EMR tanısı konuldu. EMR insidansı % 6.1 olarak bulundu. Bu sonuç Blanco'nun % 4.5-7.6 olarak rapor ettiğı insidansla uyum göstermektedir (15). Literatürde % 4.5'tan % 17'ye kadar insidans rapor edilmiştir(44).

Çalışmamızda kontrol grubu sezaryen insidansı % 10 bulunurken, tüm EMR'lilerin % 7.6'sına sezaryen yapılmıştır. Literatürde EMR vakalarının sezaryen insidansı % 7-44 arası değışmektedir(44).

Çalışma kapsamındaki gruplarda anne yaşı ortalamaları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Amno ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada anne yaşı ile gebelik esnasındaki maternal Ig düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır(5). Literatürde EMR'li vakaların anne yaşlarını inceleyen yayına rastlamadık.

Çalışma kapsamına alınan üç grup arasında gestasyonel yaş ortalamaları arası yapılan önem denetimi, önemsiz olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar İsmail ve arkadaşlarının araştırmalarıyla uyumludur(54). Normal gebelik seyrinde 36-38.haftalara kadar kord IgM ve IgG düzeyleri artmakta, daha sonra ise değışiklik olmamaktadır. Kord IgA düzeyi ise gebelik süresince değışmemektedir(27). Çalışma kapsamındaki EMR'lilerde en düşük gestasyonel yaş 36 hafta iken, kontrol grubunda en düşük gestasyonel yaş 37 haftadır. Çalışmamızdaki vakalar fizyolojik Ig artış haftaları üzerinde yer almaktadır.

Çalışmamızda 12-24 saat EMR grubu ile kontrol grubu ve 25-72 saat EMR grubu arasında fetal ağırlık ortalamaları arası yapılan önem denetimleri, önemsiz olarak bulunmuştur. 25-72 saat EMR grubu ile kontrol grubu arası önem denetimi ise önemli olarak saptanmıştır. Cederqvist ve arkadaşları 2000 g'ın altındaki fetuslarda IgG ve IgM düzeylerini düşük bulmuşlardır(27). Çalışmamızda 25-72 saat EMR grubu ile kontrol grubunun fetal ağırlık ortalamaları 2000 g'ın çok üzerinde olduğundan, iki grupta da Ig sentezine fetal ağırlıkların etkisi olmayacağını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda üç grubun gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk ortalamaları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. İsmail, Cederqvist ve arkadaşlarının çalışmalarında bu parametreler incelenmemiştir(30,31,54).

Çalışmamızda 12-24 saat EMR grubu ile kontrol grubu arasında maternal ve fetal IgG, IgM ve IgA ortalama düzeyleri arası önem denetimi, önemli olarak bulunmuştur. EMR'nin ilk 12-24 saatlik döneminde maternal ve fetal Ig'ler pik yapacak kadar artmaktadır. İsmail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EMR'nin ilk 12-24 saatlik döneminde maternal IgM ve IgA ile kord IgA ortalama düzeyleri istatistiksel olarak önemli artış göstermiştir. Ayrıca maternal IgG ve fetal IgG, IgM ortalama düzeyleri kontrol grubuna göre artmasına rağmen, istatistiksel olarak bu artış önemli bulunamamıştır(54). Cederqvist ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yalnız kord Ig düzeyleri EMR süresine göre incelenmiş ve 12-24 saat EMR vakalarında IgA ile IgM artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bulunmuştur(31).

Değişik mikrobiyal infeksiyonlara antikor cevabı için belli zaman periyodunun geçmesi gerekir. Daha sonra Ig sentezinde artış meydana gelir ve serumda Ig düzeyleri yüksek olarak saptanır. Literatürdeki araştırmalarda(30,31,54) ve bizim çalışmamızda maternal ve fetal Ig düzeylerinin EMR'nin ilk 12-24 saatlik döneminde yükselmesi EMR'nin başlangıcından önce infeksiyonun koryoamniyonda subklinik seyredebileceğini göstermektedir. Subklinik koryoamniyonite karşı hem anne hem de fetusta immün sistem aktive olarak Ig sentezinde artışa neden olurlar. Artan Ig'ler organizmanın infeksiyöz ajanlarla olan mücadelesine katkıda bulunurlar.

EMR ve preterm eylemin asendan genital infeksiyon nedeni ile geliştiğine dair birçok yayın literatürde yer almaktadır(34,40,41,46,61). Pelvik muayene, koitus gibi nedenlerle kontamine olan vaginadan infeksiyon servikse geçmektedir. Endoservikal gelişen infeksiyon buradan koryoamniyotik membranlara ulaşmaktadır(34,40,41,46,61,77). Galask ve arkadaşları invitro sistemde değişik patojenlerin koryoamniyonun maternal yüzeyine kolonize olabildiklerini göstermişlerdir(41).

Koryoamniyotik membranlardaki patojen organizmaların fosfolipaz enzimi salgıladıkları saptanmıştır. Fosfolipaz enzimi ise fetal membranlarda özellikle amniyon hücrelerinde araşidonik asit metabolizmasını aktive eder. Araşidonik asit, siklooksijenaz ve lipoksijenaz metabolizmalarıyla metabolitlerine dönüşür. Siklooksijenaz metabolizmasıyla oluşan ana metaboliti prostaglandin E₂'dir. Prostaglandin E₂'nin erken doğum eylemini başlattığı düşünülmektedir(11,14,41,61,78,80). Lipoksijenaz metabolizmasıyla oluşan lokotrien B₄ ve 15-hidroksiizotetranoid

asit düzeyleri EMR ve preterm eylem vakalarında artmaktadır. Bu metabolitlerinde uterus kontraktilitesini artırdığı öne sürülmektedir(80).

Koryoamniyotik membranlardaki patojen organizmaların salgıladığı fosfolipaz enzimi, amniyon sıvısındaki lesitini lizolesitine dönüştürür. Lizolesitin ise fetal membranlarda harabiyet oluşturabilmektedir (81).

Amniyon içerisinde dokuya destek sağlayan ve bir interstisyel kollajen olan Tip III kollajen, EMR vakalarında azalmış olarak bulunmuştur. Bu kollajeni nötrofil elastaz ve tripsin parçalamaktadır. Koryoamniyotik membranlara yerleşen patojen organizmalara karşı ortaya çıkan nötrofillerde elastaz enzimi vardır. Bu enzim kollajenolitik etki ile fetal membranlarda hasara yol açmaktadır. Amniyon sıvısında güçlü bir antitriptik faktör olan alfa 1 antitripsin mevcuttur. Alfa 1 antitripsin, iltihabi hücreler ile patojen organizmalar tarafından salınan proteaz tarafından harcanır ve amniyon sıvısındaki düzeyi düşer. Böylece tripsin kollajenolitik etkisine başlayarak fetal membranlarda harabiyeti artırmaktadır(58,59,66,81).

McGregor ve arkadaşları invitro çalışmalarında bakterilerin kollajenaz sentezlediklerini ve bu enzimin koryoamniyotik membranlarda hasara ve elastikiyette azalmağa neden olduğunu göstermişlerdir(65).

Fetal membranlardaki infeksiyon sonucu aktive olan fagositik hücrelerden lizozimal enzim peroksidaz ve hidrojen peroksit ortaya çıkar. Ayrıca birçok bakterinin hidrojen peroksit sentezlediği saptanmıştır. Peroksidaz ve hidrojen peroksitin peptid bağları bozarak fetal

membranlarda hasara katkıda buldukları sanılmaktadır(81).

Son olarak, patogeneizde plazminogen suçlanmaktadır. Plazminogen amniyon sıvısında 1.5-3.5 mg/100 ml konsantrasyonda bulunur ve maternal kaynaklı olduğu sanılmaktadır. Hasara uğramış amniyotik epitel ve sitotrofoblast ile plazminogen birleşince sitoplazmik komponentler aktive olarak plazminogeni plazmine çevirir. Plazmin ise proteolitikdir ve fetal membranlara zarar verebilmektedir(22).

EMR'nin yukarıda sunulan birçok mekanizmaların sonucunda oluştuğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda 25-72 saat EMR grubu maternal ve fetal IgG, IgM ve IgA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Aynı grup 12-24 saat EMR grubu ile maternal IgG, IgM, IgA ve fetal IgA ortalama düzeyleri yönünden karşılaştırıldıklarında, istatistiksel olarak önemli fark bulunamamıştır. 25-72 saat EMR grubu fetal IgG ve IgM ortalama düzeyleri 12-24 saat EMR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. İsmail ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25-48 saat EMR grubu oluşturulmuş ve bu grupta maternal IgM ve IgA ile fetal IgG ve IgA düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır. Aynı grup ile 12-24 saat EMR grubunu karşılaştırmamışlardır(54). Bu araştırmada(54) ve bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre EMR'nin 24.saatinden sonra maternal Ig düzeyleri plato oluşturmakta, fetal IgG ve IgM düzeyleri daha da artmaktadır. Kanımızca bu artış infeksiyonun EMR'ye bağlı ilerlemesine fetal immun sistemin aktivasyonu nedeniyle olmaktadır. Fetal membranlar rüptüre olduktan sonra anatomik

ve fizyolojik infeksiyon engelleri ortadan kalkmakta ve intrauterin infeksiyon hızlanarak ilerlemektedir.

Çalışmamız kapsamına giren EMR vakaları 34.gebelik haftasından büyük olduklarından, hepsinde agresif tedavi yöntemi uygulanmıştır. Cederqvist ve arkadaşları konservatif tedavi uyguladıkları araştırmalarında steroid kullanmışlar ve fetal Ig düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır(29).

Çalışmamızda 12-24 saat EMR ve kontrol gruplarındaki erkek ve kız fetusların Ig düzey ortalamaları kendi grupları içerisinde karşılaştırıldıklarında bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu Ismail ve arkadaşlarının çalışmalarıyla(54) uyumludur. İnfeksiyona karşı fetal immün sistemler kız ve erkek fetusta aynı oranda cevap vermektedir.Cinsiyetin fetal immün sistem üzerine etkisi olmadığı kanısındayız.

S O N U Ç

12-24 saat EMR grubunda IgG, IgM ve IgA ortalama düzeyleri maternal ve fetal serumlarda kontrol grubuna göre önemli derecede artmaktadır. Ig düzeylerindeki bu yüksekliğin koryoamniyotik membranlarda bulunan subklinik infeksiyona karşı immün sistemin cevabı olarak düşünüyörüz.

EMR'nin 25-72 saatlik döneminde Ig ortalama düzeyleri genellikle bir plato oluşturmaktadır. Yalnız fetal IgG ve IgM yükselmeğe devam etmektedir. Bu bulgular EMR'nin komplikasyonu olarak infeksiyonun şiddetlenmesine maternal ve fetal immün sistem cevabının devam ettiğinin göstergesi olduğu kanısındayız.

Çalışmamız sonuçlarına göre, kız ve erkek fetuslar infeksiyonlara karşı aynı derecede immün cevap vermektedirler. Cinsiyetin fetal immün sistem üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre genital infeksiyonların EMR etyopatogeneğinde rol aldığı ve birçok maternal ve perinatal komplikasyon nedeni olan EMR'nin iyi bir antenatal takip ve hijyen eğitimi ile önlenileceği düşüncesindeyiz. Genital infeksiyonların oluşmasında koitus suçlandığından, prezervatif önerilebilir veya gerekirse koitus yasağı konulabilir. Ayrıca gebelik esnasında pelvik muayenelerden kaçınılmalıdır. Vaginal ve servikal infeksiyon şüphesi olan gebelerde mümkünse kültür ve antibiyogram yapılarak tedavi uygulanması gerektiği görüşüdeyiz.



Ö Z E T

Araştırmamız, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran klinik koryoamniyoniti olmayan ve gebelik esnasında infeksiyon anamnezi vermeyen 39 EMR'li hasta ve 30 kontrol vakasını kapsamaktadır. EMR'li hastalar 12-24 saat ve 25-72 saat EMR grubuna ayrılarak incelendi.

Çalışma kapsamındaki vakalardan elde edilen maternal ve fetal serumlarda tek yönlü immunodiffüzyon yöntemi ile IgG, IgM ve IgA düzeyleri araştırıldı.

12-24 saat EMR grubu maternal ve fetal Ig ortalama düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak önemli artış bulunmuştur. İnfeksiyonlara antikor cevabı için belli bir sürenin geçmesi gerektiğine ve daha sonra Ig sentezi arttığına göre koryoamniyonda subklinik seyreden infeksiyon ile fetal ve maternal Ig'ler ilk 12-24 saatlik EMR döneminde yüksek bulunmaktadır. Subklinik koryoamni-

yonitin değişik mekanizmaların işbirliği ile fetal membranlarda rüptüre neden olduğu kanısına varıldı.

25-72 saat EMR grubunda fetal ve maternal Ig ortalama düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak önemli artış bulunmuştur. Kanımızca EMR'nin 24.saatinden sonra Ig düzeylerinin plato yapması veya artışı EMR'nin komplikasyonu olarak şiddetlenen asendan enfeksiyona karşı immün sistemin aktivasyonunu göstermektedir.

12-24 saat EMR grubu ve kontrol grubunda erkek fetuslarla kız fetusların Ig ortalama düzeyleri kendi grupları içerisinde karşılaştırıldıklarında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Cinsiyetin enfeksiyona karşı oluşan immün cevapta rolü olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın sonuçlarına göre önemli bir obstetrik sorun olan EMR'nin etyolojisinde genital enfeksiyonun rol aldığı kanısındayız. Bu nedenle gebelerin antenatal takiplerinde genital enfeksiyonları önlemek veya oluşmuş bulunan genital enfeksiyonları tedavi etmek gerektiği görülmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Abbasi IA, Hemming VG, Englinton GS, Johnson TRB: Proliferation of group B sterptococci in human amniotic fluid invitro. *Am J Obstet Gynecol* 156:95-99,1987.
2. Aho K, Palosuo T, Andersson M, et al: Raised acute phase glycoprotein and IgM levels in cord serum. *Gynecol Obstet Invest* 24:50-55, 1987.
3. Akman M, Gülmezoğlu E: *Tıbbi Mikrobiyoloji. Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara 1976, ss 228-253.*
4. Altshuler G: Placentitis. *Contr Gynec Obstet* 9:113-123,1982.
5. Amino N, Tanizawa O, Miyaı K, et al: Changes of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM, and IgE during pregnancy. *Obstet Gynecol* 52:415-419,1978.
6. Adreyko JL, Chen CP, Shennar AT, Milligan JE: Results of conservative management of premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 148:600-604,1984.

7. Arias F, Knight AB, Tomich PB: A retrospective study on the effects of steroid administration and prolongation of the latent phase in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 154:1059-1063,1986.
8. Arias F, Peskin E: Premature rupture of the membranes. In Trumbold C (ed): *High Risk Pregnancy and Delivery*. The CV Mosby Company, Toronto 1984,pp 63-74.
9. Bada HS, Alojipan LC, Andrews BF: Premature rupture of membranes and its effects on the newborn. *Pediat Clin North Am* 24:491-500, 1977.
10. Barrett JM, Boehm FH: Comparison of aggressive and conservative management of premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 144:12-16,1982.
11. Bennett PR, Rose MP, Myatt L, et al: Preterm labor: Stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 156:649-654,1987.
12. Berkowitz RL, Bonto BW, Warshaw JE: The relationship between premature rupture of the membranes and the respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 124:712-718,1976.
13. Bermek E: *Immunoloji*. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı Bayda Yayınevi, İstanbul 1981, ss 16-20.
14. Bernal LA, Hansell DJ, Soler RC, et al: Prostaglandine, chorioamnionitis and preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 94:1156-1158,1987.
15. Blanco JD: Rupture of the membranes in preterm gestation. *Clin Obstet Gynecol* 27:60-67,1984.
16. Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF: A controlled study of amniotic fluid immunoglobulin levels in intraamniotic infection. *Obstet Gynecol* 61:450-453,1983.

17. Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF: Inhibition of group B streptococci by amniotic fluid from patients with intra-amniotic infection and from control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 147:247-250,1983.
18. Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF, Castaneda YS: The association between the absence of amniotic fluid bacterial inhibitory activity and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 143:749-755,1982.
19. Boackle RJ, Virella G, Wang AC, Fudenberg HH: Immunodiagnosis. In Nahmias AJ, O'Reilly RJ (eds): *Immunology of human infection*. Plenum Medical Book Company, New York 1982, pp 515-543.
20. Bobitt JR, Ledger WJ: Amniotic fluid analysis. *Obstet Gynecol* 51: 56-62,1978.
21. Brown DWG, Gardner SD, Gibson PE, Field AM: BK Virus specific IgM responses in cord sera, young children and healthy adults detected by RIA. *Arch Virol* 82:149-160,1984.
22. Burgos H, Hsi RL, Yeh CJG, Faulk WP: Plasminogen binding by human amniochorion. *Am J Obstet Gynecol* 143:958-963,1982.
23. Capner M, Rodeck LH, Nicolaide SKH, Watson JFC: Prenatal detection of rubella specific IgM in fetal sera. *Prenat Diagn* 5:21-26,1985.
24. Cederqvist LL: Fetal synthesis of immunoglobulins. *Reprod Immunol* 70:47-52,1981.
25. Cederqvist LL, Abdel-Latif N, Meyer J: Fetal and maternal humoral immune response to cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 67: 214-216,1986.
26. Cederqvist LL, Ewool LC, Bonsnes RW, Litwin SD: Detectability and pattern of immunoglobulins in normal amniotic fluid throughout gestation. *Am J Obstet Gynecol* 130:220-224,1978.

27. Cederqvist LL, Ewool LC, Litwin SD: The effect of fetal age, birth weight, and sex on cord blood immunoglobulin values. *Am J Obstet Gynecol* 131:520-525, 1978.
28. Cederqvist LL, Ewool LC, Litwin SD: IgD and the fetal immune response. *Scand J Immunol* 6:821-825, 1977.
29. Cederqvist LL, Ylikorkala O, Ekelund L, et al: Fetal immunoglobulin production following prenatal glucocorticoid treatment. *Obstet Gynecol* 52:539-541, 1978.
30. Cederqvist LL, Francis LC, Zervoudakis IA, et al: Fetal immune response following prematurely ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 126:321-327, 1976.
31. Cederqvist LL, Zervoudakis IA, Ewool LC, Litwin SD: The relationship between prematurely ruptured membranes and fetal immunoglobulin production. *Am J Obstet Gynecol* 134:784-788, 1979.
32. Collaborative group on antenatal steroid therapy: Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 141:276-286, 1981.
33. Cotton DB, Hill L, Strassner H, et al: Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. *Obstet Gynecol* 63:38-43, 1984.
34. Creatsas G, Pavlatos M, Lolis D, et al: Bacterial contamination of cervix and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 139:522-525, 1981.
35. Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TRB, et al: Premature rupture of membranes and preterm labor, neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 58:417-425, 1981.
36. Danforth DN: Other complications due to pregnancy. In Danforth DN (ed): *Obstetrics and Gynecology*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1986, pp 481-491.

37. Dorsten V, Horger EO, Miller MC: Preterm rupture of the membranes, combination therapy. *Am J Obstet Gynecol* 153:147-153,1985.
38. Duff P, Huff RW, Gibbs RS: Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 63:697-702,1984.
39. Ernest JM, Swain M, Block SM, et al: C-reactive protein A limited test for managing patients with preterm labor or preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 156:449-454,1987.
40. Evaldson GR, Malmborg AS, Nord CE: Premature rupture of the membranes and ascending infection. *Br J Obstet Gynecol* 89:793-801,1982.
41. Galask RP, Varner MW, Petzold R, Wilbur SL: Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 148:915-928, 1984.
42. Garite JJ: Premature rupture of the membranes, the enigma of the obstetrician. *Am J Obstet Gynecol* 151:1001-1005,1985.
43. Garite TJ, Freeman RK, Linzey M, Braly P: The use of amniocentesis in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 54:226-230,1979.
44. Gibbs RS, Blanco JD: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 60:671-678,1982.
45. Gibbs RS, Blanco JD, Clair PJ, Castaneda YS: Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis* 145:1-8,1982.
46. Gravett MG, Hummel D, Escenbach DA, Holmes KK: Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 67:229-237,1986.
47. Gray BM, Springfield JD, Dillon HC: Type specific streptococcal antibodies in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 156:666-669,1987.

48. Guzick DS, Winn K: The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 65:11-15,1985.
49. Havuk A, Tanır M: Gebeliğin her üç trimestirindeki immunoglobulin değerleri. *Izmir Devlet Hastanesi Mecmuası* 20:47-53,1982.
50. Hawrylyshyn P, Bernstein P, Milligan JE, et al: Premature rupture of membranes. The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 147:240-246,1983.
51. Hertz RH, Rosen MG: Clinical management of premature rupture of the membranes. In Gerbie AB, Sciarra JJ (eds): *Sciarra Gynecology and Obstetrics*. Harper and Row Publishers. Philadelphia 1985, Vol 2, pp 1-7.
52. Iams JD, Barrows H: Management of preterm prematurely ruptured membranes. A retrospective comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. *Am J Obstet Gynecol* 150:977-981,1984.
53. Iams JD, Talbert ML, Barrows H, Sachb L: Management of preterm prematurely ruptured membranes: A prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. *Am J Obstet Gynecol* 151:32-38,1985.
54. Ismail MA, Yang SL, Abusharif AN, Moawad AH: Immunoglobulins in prolonged ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 153:390-393,1985.
55. Ismail MA, Zinaman JM, Löwensohn IR, Moawad HA: The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 154:541-544,1985.
56. İltter Ö: *İmmun sistem,immunité*. Apa Ofset Basımevi,İstanbul 1986, ss 3-32.
57. Johnson AM, Roberts H, Mc Donald PT, Rothe J: Detection of toxoplasma specific IgM in cord blood sera by antibody-class capture enzyme-linked immunosorbent assay. *Pathology* 17:586-589,1985.

58. Kanayama N, Kamiyo H, Terao T, Horiuchi K, Fujimato D: The relationship between trypsin activity in amniotic fluid and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 155:1043-1048, 1986.
59. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimato D: Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 153:899-903, 1985.
60. Kangro HO, Griffiths AD, Huber TJ, Heath RB: Specific IgM class antibody production following infection with cytomegalovirus. *J Med Virol* 10:203-212, 1982.
61. Lamont RF, Robinson DT, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG: Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynecol* 93:804-810, 1986.
62. Larsen B, Galask RP: Host resistance to intraamniotic infection. *Obstet Gynecol Surg* 30:675-691, 1975.
63. Lenihan JP: Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 83:33-37, 1984.
64. Matthews TG, O'Herlihy C: Significance of raised immunoglobulin M levels in cord blood of small-for-gestational-age infants. *Arch Dis Child* 53:895-898, 1978.
65. McGregor JA, French JI, Lawellin D, Buff AF, Smith C, Todd JK: Bacterial protease induced reduction of choriamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 69:167-174, 1987.
66. McGregor JA, Lawellin D, Buff AF, Todd JK, Makowski EL: Protease production by microorganisms associated with reproductive tract infection. *Am J Obstet Gynecol* 154:109-114, 1986.
67. Mead PB: Management of the patient with premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 7:243-255, 1980.

68. Moberg LJ, Garite JJ, Freeman RK: Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 64:60-64,1984.
69. Moller M, Sorensen J, Jepsen FL: Diagnosis of intrauterine infection by demonstration of antibody coated bacteria in the amniotic fluid. *Br J Obstet Gynecol* 93:240-244,1986.
70. Naeye RL: Coitus and associated amniotic fluid infections. *N Engl J Med* 301:1198-1200,1979.
71. Naeye RL, Peters EC: Causes and consequences of premature rupture of the membranes. *Lancet* 26:192-194,1980.
72. Nageotte MP, Freeman RK, Garite JJ, Dorchester W: Prophylactic intrapartum amnio infusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 153:557-563,1985.
73. Naot Y, Guptill DR, Mullenax J, Remington JS: Characterization of *Toxoplasma gondii* antigens that react with human immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies. *Infect Immun* 41:331-338,1983.
74. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, et al: Premature rupture of membranes: A prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase and expectant management. *Obstet Gynecol* 66:55-58,1985.
75. Pritchard JA, Mac Donald DC, Gant NF: The placenta and fetal membranes. In Pritchard JA (ed): *Williams Obstetrics*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk 1985, pp 97-117.
76. Qinn PA, Butany J, Taylor J, Hannah W: Chorioamnionitis: Its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 156:379-387,1987.
77. Regan JA, Chaos, James LS: Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 141:184-186,1981.

78. Romero R, Emamian M, Wan M, et al: Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 157:1461-1467,1987.
79. Romero R, Kadar N, Hobbins JC, Duff GW: Infection and labour: The detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 157: 815-819,1987.
80. Romero R, Quintero R, Emamian M, et al: Arachidonate lipooxygenase metabolites in amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 157:1454-1460,1987.
81. Sbarra AJ, Selvaraj RJ, Cetrulo CL, et al: Infection and phagocytosis as possible mechanisms of rupture in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 153:38-43,1985.
82. Scane TMN, Hawkins DF: Antibacterial activity in human amniotic fluid dependence on divalent cations. *Br J Obstet Gynecol* 93:577-581,1987.
83. Schreiber J, Benedetti T: Conservative management of preterm premature rupture of the fetal membranes in a low socioeconomic population. *Am J Obstet Gynecol* 136:92-96,1980.
84. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S: Management of premature rupture of membranes: The risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 146:395-400,1983.
85. Schwarz RH: Chorioamnionitis In Studd J (ed): *Progress in obstetrics and Gynaecology*. Churchill Livingstone, London 1982, pp 18-28.
86. Scott JR: Immunobiologic aspects of obstetrics and gynecology. In Danforth DN (ed): *Obstetrics and Gynecology*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1986, pp 195-215.
87. Stiehm ER: Fetal defense mechanisms. *Am J Dis Child* 129:438-443, 1975.

88. Strand OA, Hoddevik GM: The diagnostic significance of specific serum IgA detection in cytomegalovirus infections. *Arch Virol* 82: 173-180,1984.
89. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik. Çağ Matbaası, Ankara 1987, ss 48-153.*
90. Tandon R, Bhatia BD, Narang P: Neonatal infections. Maternal and cord serum IgG levels in relation to gestation an intrauterine growth. *Indian J Pediat* 51:521-527,1984.
91. Thadepalli H, Appleman MD, Maidman JE, Arce JJ, Davidson EC: Anti-microbial effect of amniotic fluid against anaerobic bacteria. *Am J Obstet Gynecol* 127:250-254,1977.
92. Thibeault DW, Emmanouilides GC: Prolonged rupture of fetal membranes and decreased frequency of respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 129:43-46,1977.
93. Weir DM: *Immunology. Churchill Livingstone, Singapore 1977, pp 30-88.*
94. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, et al: Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA* 241:1245-1247,1979.
95. Zlatnik FJ, Cruikshank DP, Petzold CR, Galask RP: Amniocentesis in the identification of inapparent infection in preterm patients with premature rupture of the membranes. *J Reprod Med* 29:656-660, 1984.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi