



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRLÜ ANNE
BEBEKLERİNDE PENTRAKSİN 3 VE ORTALAMA
TROMBOSİT VOLÜMÜ DÜZEYLERİNİN ERKEN
DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Mustafa Ali AKIN

KAYSERİ - 2011



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRLÜ ANNE
BEBEKLERİNDE PENTRAKSİN 3 VE ORTALAMA
TROMBOSİT VOLÜMÜ DÜZEYLERİNİN ERKEN
DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Mustafa Ali AKIN

Danışman

Doç. Dr. Tamer GÜNEŞ

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doçent Dr. Tamer Güneş'e yandal eğitimim sürecindeki tüm değerli katkılarından dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yandal uzmanlık eğitimim boyunca derin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım beni yetiştiren ve bambaşka bir ufuk kazandıran çok değerli hocalarım Profesör Dr Selim Kurtoğlu ve Prof Dr Adnan Öztürk'e sonsuz teşekkürler ediyorum. Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, mesai arkadaşlarım başta Uzm Dr Dilek Çoban olmak üzere tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, ve kliniğimizin hemşire, sekreter ve hasta bakıcılarına da teşekkürü borç bilirim.

Beni yetiştiren ve hayatım boyu desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama, Beraber yola çıktığımız günden bu yana sabrı, sevgisi ve desteği için sevgili eşim Leyla'ya ve biricik oğlum Kadir Yiğit'e de çok teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Ali Akın

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	I
TABLO LİSTESİ	III
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Erken membran rüptürü ve koryoamniyonit	3
2.2 Doğal İmmünite ve Pentraksinler	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	45
TEZ ONAY SAYFASI	55

Tablo ve Şekil Listesi

		Sayfa no
Şekil 2.1	koryo-desidual enflamasyonda uterin kontraksiyonu başlatan mekanizmalar.	8
Şekil 2.2	CRP'nin pentamerik yapısı, (A) efektör yüz, (B) tanıma yüzü.	16
Şekil 2.3	kısa ve uzun pentraksin yapılarının şematik gösterimi.	17
Şekil 2.4	nötrofillerden PTX3 salınımı.	18
Şekil 2.5	iyonik bağlarla C1q'nun globüler başına bağlanmış olan PTX3 protomerleri klasik yoldan kompleman kaskadını aktifler.	19
Şekil 2.6	Bir PTX3 10 protomer (dekamer), beş subünitden oluşur. Bu şematize edilmiş PTX3 yapısında protein iskelet üzerinde kritik glikozillenme noktası (Asn 220) ve sialik asit rezidüleri görülmekte	20
Tablo 2.1	spontan preterm doğum ve pPROM'dan sorumlu mikrobial ajan ve durumlar	6
Tablo 2.2	erken sepsis etkeni mikrobiyal ajanlar	10
Tablo 3.1	annelerin obstetrik bilgileri	24
Tablo 3.2	gebelerin klinik bulguları ve klinik koryoamniyotit ilişkisi	25
Tablo 3.3	gebelerin ilk başvuru, izlem ve doğumdan önce alınan lökosit, trombosit ve CRP değerleri	26

Tablo 3.4	gebelerin antenatal antibiyotik ve streoid alma durumları	27
Tablo 3.5	32. gebelik haftasına göre annelerin antenatal antibiyotik ve/veya steroid kullanma durumları	28
Tablo 3.6a	annelerin PTX3 düzeyleri ve gebelikteki persantillere göre değerlendirilmesi	28
Tablo 3.6b	gebelerde klinik koryoamniyonit ile PTX3 düzeyleri arasındaki ilişki	29
Tablo 3.7	histopatolojik plasenta bulguları ile maternal PTX3 değerleri arasındaki ilişki	29
Tablo 3.8	bebeklerin doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyet ve Apgar puanları	31
Tablo3.9	bebeklerin EMR skorları, lökosit, I/T oranı, trombosit, CRP ve PTX3 değerleri	32
Tablo 3.10	bebeklerin periferik kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar	33
Tablo 3.11	bebeklerin periferik / kan kültürlerinde üreme ile klinik sepsis ilişkisi	34
Tablo 3.12	bebeklerin erken dönem morbidite ve mortalite sıklıkları	35

KISALTMALAR

EMR	Erken membran rüptürü
PROM	Premature rupture of membranes
pPROM	Preterm premature rupture of membranes
MMP	Matrix metalloproteinaz
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases
TNFα	Tümör necrozing factor
PGE2	Prostoglandin E2
PGF2α	Prostoglandin F2 alfa
IL-1β	Interlökin 1 beta
IL-1α	Interlökin1 alfa
IL-6	Interlökin 6
IL-8	Interlökin 8
CRP	C-reaktif protein
PAF	Trombosit aktive edici faktör
FIRS	Fetal inflamatuvar response syndrome
PTX3	Pentraksin 3
GBS	B grubu streptokoklar
İVK	Intraventriküler kanama
RDS	Respiratuvar distres sendromu
BPD	Bronkopulmoner displazi

PVL	Periventriküler kistik lökoensefalomalazi
CP	Serebral palsy
IUBG	İntrauterin büyüme geriliği
MPV	Mean platelet volume
PRR	Çözünebilir-örüntü-tanım reseptörleri
NK	Naturel killer
PAMPS	Pathogen-associated molecular patterns
LPS	Lipopolisakkaritler
CpG	C—phosphate—G
SP-A	Surfactant protein—A
SP-D	Surfactant protein—D
SAP	Serum Amiloid P-Komponent
Da	Dalton
PCh	fosfokolin
C1q	Kompleman 1q
IgG	Immunglobulin G
NP	Nöronal pentraksin
NPTX1	Nöronal pentraksin 1
NP2	Nöronal pentraksin 2
NPTX2	Nöronal pentraksin 2
NPR	Nöronal pentraksin reseptörü
NF-Kβ	Nükleer faktör kappa- β
OmpA	Dış membran protein a
TLR	Toll like reseptör
IFNγ	Interferon gama

IL-10	İnterlökin 10
FGF-2	Fibroblast büyüme faktörü-2
CFU	Colony forming unit
NEK	Nekrotizan enterokolit

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRLÜ ANNE BEBEKLERİNDE PENTRAXİN 3 VE ORTALAMA TROMBOSİT VOLÜMÜ DÜZEYLERİNİN ERKEN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ

ÖZET

Giriş ve amaç:

Prematüre bebeklerin %70'inin doğum nedeni olan erken membran rüptürü (EMR)'nin en önemli nedeni ve komplikasyonu intraamniyotik enfeksiyondur. İntraamniyotik enfeksiyonlar maternal ve fetal ciddi komplikasyonlara neden olmalarına rağmen tespit edilmeleri zordur. Doğal immünitinin önemli bir bileşeni olan pentraksin 3 (PTX3) intraamniyotik enfeksiyonların tespitinde kullanılmaya başlanmış bir akut faz reaktanıdır. Ortalama trombosit volümü (MPV) de bazı hastalıkların prognostik kriteri olarak kullanılmaktadır. Literatürde intraamniyotik enfeksiyonların tespitinde kullanılan PTX3'ün neonatal prognoz üzerine etkileri henüz çalışılmış değildir. Bu çalışmada EMR'li annelerden doğan bebeklerin erken dönem morbiditeleri ve mortaliteleri ile annelerin ve bebeklerinin PTX3 düzeyleri ve bebeklerin MPV düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal metod:

Perinatoloji ünitesinde EMR nedeniyle izlenen anneler ve bebekleri çalışmaya alındı. Annelerin PTX3 değerleri ile klinik/histopatolojik koryoamniyonit ilişkisi, bebeklerin PTX3 ve MPV değerleri ile erken dönem morbidite ve mortaliteleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular:

Çalışmaya toplam 28 anne, 30 bebek alındı.

Annelerin plazma PTX3 değerleri ortalaması $10,48 \pm 7,67$ µg/L (ortanca: 7,25 min-max: 1,25-2,99) idi. Bebeklerin plazma PTX3 değerleri ortalaması $8,47 \pm 7,89$ µg/L (ortanca: 7,89 min-max: 1,16-31,94) idi. Maternal PTX3 değeri ile klinik/histopatolojik koryoamniyonit arasında ilişki yoktu. Annelerin PTX3 değerleri ile bebeklerin PTX3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca anne PTX3 değeri ile bebeklerin morbidite ve mortaliteleri arasında ilişki yoktu. Bebeklerin PTX3 düzeyleri ile Apgar skorları ve yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve intraventriküler kanama arasında ilişki dışında morbidite ve mortaliteleri arasında ilişki yoktu. MPV değerleri asfiktik ve eksitus olan bebeklerde yüksek idi.

Sonuç:

EMR'li gebelerde maternal PTX3 değerleri ile klinik/histopatolojik koryoamniyonit ve bebeklerin morbidite ve mortalitelerini belirlemede yeterli bir marker değildir. Bebeklerin yüksek PTX3 değerleri düşük Apgar skorları, artmış IVK ve yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalma ile ilişkilidir. Artmış MPV değerleri artmış neonatal mortalite ve perinatal asfiksi ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: EMR, intraamniotik enfeksiyon, pentraksin 3, MPV, neonatal morbidite ve mortalite.

THE SHORT TERM OUTCOME EFFECT OF PENTRAXIN 3 AND MEAN PLATELET VOLUME IN INFANTS OF MOTHERS WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

ABSTRACT

Aim and Background: Intraamniotic infections are the most important cause and complication of the premature rupture of membranes (PROM), which is responsible for the premature birth of 70% of preterm infants. Intraamniotic infections are difficult to be detected although they cause maternal and severe fetal complications.

Pentraxin 3 (PTX3) is an acute phase reactant which has been used to detect intraamniotic infections. Mean platelet volume (MPV) has been used as a prognostic criteria in some diseases. In literature, although it has been used for the diagnosis of intraamniotic infections, the prognostic effect of PTX3 on neonates has not been studied. In this study, we aimed to investigate the relationship between the early morbidities and mortality of infants of mothers with PROM with maternal PTX3 levels, and MPV and PTX3 levels of the infants.

Material and Methods

The mothers who were followed up in perinatology unit due to PROM and their infants were included in the study. The relationship between maternal PTX3 levels and clinical/histopathological chorioamnionitis and short term morbidities and mortality, and PTX3 and MPV values of infants were investigated.

Results

A total of 28 mothers and 30 infants were included in the study. The mean plasma PTX3 levels of mothers was $10,48 \pm 7,67 \mu\text{g/L}$ (median: 7,25 range: 1,25-2,99), the mean PTX3 level of infants was $8,47 \pm 7,89 \mu\text{g/L}$ (median: 7,89 range: 1,16-31,94). There were no relationship between maternal PTX3 levels and clinical/histopathological chorioamnionitis. There was not statistically significant difference between maternal and neonatal PTX3 levels. We found no relationship between maternal PTX3 levels and neonatal morbidities and mortality. There were no relationship between neonatal PTX3 levels and morbidities and mortality other than Apgar scores, intraventricular hemorrhage and the duration of NICU admissions. The MPV values of infants were higher in those who died and it was related with low Apgar scores.

Conclusion

Maternal PTX3 level in pregnant women with PROM is not an important marker in defining clinical/histopathological corioamnionitis and neonatal mortality and morbidity. High PTX3 levels in infants are associated with low Apgar scores and increased intraventricular hemorrhage and longer duration of NICU admission. In addition, increased MPV values in infants are related with perinatal asphyxia and neonatal mortality.

Keywords: PROM, intraamniotic infection, pentraxin 3, MPV, neonatal morbidity and mortality

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum eyleminin başlamasından 18 saatten daha uzun süre önce fetal zarlarının rüptürü ile amnion sıvısının vajenden drene olması olarak tariflenen erken membran rüptürü gebeliklerin %3-10'unda görülür. Tüm doğumların %6-12'sini oluşturan preterm doğumlar, günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle artma eğilimindedir. Tüm pretermelerin %70'i EMR nedeni ile doğmaktadır. Etyolojisinde genetik, mekanik, iatrojenik ve enzimatik faktörlerin rol oynadığı EMR'nin en sık nedeni maternal ve fetal orjinli dokuların enfeksiyonu olan koryoamniyonittir. Koryoamniyonit EMR'nin nedeni olduğu gibi önemli bir komplikasyonudur.

Erken membran rüptürünün hem nedeni hem de komplikasyonu olduğu için intraamniyotik enfeksiyonun kesin olarak tanınması önemlidir. Çünkü maternal ve fetal prognozu kötü yönde etkilemektedir. Fakat koryoamniyonite neden olan ajanların patojenitesinin düşük olması nedeniyle gebelerde semptom ve klinik bulgular siliktir. Bu da doğuma kadar uzun bir latent periyoda neden olduğu için komplikasyonların artmasına neden olur. Koryodesidual alandan amnion zarına ve amnion sıvısına ulaşan patojenler fetüste fetal inflamatuvar cevap sendromunun oluşmasına yol açar. Bu durum fetal morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır.

Kesin tanısı gebelik zarlarının ve kordonun histopatolojik olarak incelenmesi ile konulan koryoamniyonit ve fetal inflamatuvar cevap sendromunun tanımlanması ve fetal prognozun belirlenmesi için literatürde amnion sıvısından çeşitli biyokimyasal analizler, maternal ve kord kanından çeşitli sitokinler çalışılmıştır. Enfeksiyon,

vaskülit ve myokardiyal hastalıklarda yükselen, bu hastalıklarda prognostik önemi olan doğal immüitenin kilit molekülü pentraksin 3 güncel bir yaklaşım olarak intraamniyotik enfeksiyonlarda çalışılmaya başlanmıştır.

Gebelikte gestasyonel yaşa paralel olarak maternal kanda artan pentraksin 3'ün amnion sıvısında artmış değerleri intraamniyotik enfeksiyonların tespitinde olumlu sonuçlar vermiştir. Fakat literatürde daha önce çalışılmış olan sitokinlerin fetal-neonatal prognoz ile ilişkileri saptanmışken pentraksin 3'ün prognostik önemi hakkında henüz bir veri yoktur.

Artmış ortalama trombosit hacmi sepsis, kardiyovasküler hastalıklar, trombosit tüketimi ile giden hastalıklarda ve gebelerde fetal-neonatal prognozla ilişki gösterilmiş bir trombosit indeksidir.

Buradan hareket ile bu çalışmada annelerin pentraksin 3 değerleri ile histopatolojik ve/veya klinik koryoamniyonit arasında ilişki olup olmadığını, annelerin ve bebeklerin pentraksin 3 değerleri ile perinatal asfiksi, respituar distres sendromu, eksojen sürfaktan gereksinimi, intraventriküler kanama, erken sepsis, nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi gibi morbiditeleri ve mortaliteleri arasındaki ilişkileri saptamayı amaçladık. Ayrıca ortalama trombosit hacimlerinin de benzer şekilde bebeklerin erken dönem morbidite ve mortaliteleriyle ilişkilerinin tespitini amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 Erken membran rüptürü ve koryoamniyonit

Erken membran rüptürü (EMR, [Premature Rupture of Membranes], PROM), doğum eyleminin başlamasından 18 saatten daha uzun bir süre önce fetal zarların (amniyon ve koryon) yırtılması ile amnion sıvısının doğum kanalından direne olmasıdır. 24-37 gestasyonel haftalarda ortaya çıkan EMR'ye preterm EMR, ya da pPROM (preterm Premature Rupture of Membranes) denir. Tüm EMR vakalarının 1/4'ü pPROM vakalarıdır. EMR bütün gebeliklerin %3-10'unda görülürken, tüm doğumların %6-12'sini oluşturan preterm doğumların da 1/3'ünün nedenidir (1-3). Ayrıca tüm gebeliklerin % 0.7-%2'si EMR ile sonuçlanmaktadır. Pretermilerin %70'i de pPROM olsun ya da olmasın zarların spontan olarak açılması sonucu doğar (4).

Fetal zarların rüptürü doğum eyleminin bir parçasıdır ve uterusun kontraksiyonları ile kontrol edilir. Aynı zamanda zarların rüptürü kontraksiyonları başlatır. Bu nedenle iatrojenik olarak da zarlar rüptüre edilir. Membranların rüptüründe polihidroamniyoz, çoğul gebelik, iri bebek gibi mekanik faktörlerin etkisi olduğu kadar membranların maturasyonu, remodelingi ve servikte olan değişiklikler de etkilidir. Zarlarda ve servikte oluşan kollajen ve matrix değişiklikleri ile hızlanan hücresel apoptoz yapısal zayıflamayı başlatırlar. Zarlarda en bol olanı kollajen I olmak üzere değişik oranlarda bulunan kollajen I, II, III, IV ve V'in degradasyonundan MMP (matrix metalloproteinaz) (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8 ve MMP-9)'lar sorumludur ve doku inhibitörleri (TIMP) tarafından modüle edilirler. MMP/TIMP oranı kollajen degradasyonunu belirleyen ana faktördür.

Hayvan deneylerinde amnion zarındaki hücrelerde görülen global apoptoz ve artmış MMP ekspresyonu kollajen değişikliklerine neden olur. İnsanların fetal membranlarında artmış MMP ekspresyonu, kollajen remodelingi ve apoptozdan oluşan “yüksek morfolojik değişiklikler” gösteren fokal bir alan olduğu ve bu bölgenin mekanik etkiler sonucu rüptüre olduğu gösterilmiştir (5). Bu morfolojik değişikliklerin olduğu fetal membran alanı genelde serviksin üzerini örten kısımdır. Amnion zarı hücreleri ve fibroblastlarındaki apoptozun seramid metabolitleri, hidrojen peroksid gibi intrinsek ve TNF α gibi ekstrinsek yollarını uyaran aktivatörler özellikle enfeksiyonun eşlik ettiği EMR olgularının amnion sıvılarında yüksek oranda saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda PGE2, PGF2 α ve TNF α tarafından indüklenebilen MMP-9’un da pPROM olgularında amnion sıvısında arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle MMP-9’un fetal zarların sağlamlık/zayıflığının göstergesi olduğu düşünülmektedir. MMP aktivitesindeki artış ayrıca apoptozu indüklerken, artan apoptoz da MMP aktivitesini indükler. Apoptozla paralel olarak artan prostoglandinler de MMP aktivitesini artırmaktadır (5). Bu iki mekanizmanın, artmış apoptoz ve MMP aktivitesinin, tetiğini çeken neden henüz bilinmemekle beraber, gestasyonel yaşla birlikte TNF α , IL-1 β ve laktozil seramid gibi metabolitlerin amnion sıvısında gestasyonel yaş, enfeksiyon ve genetik polimorfizmin bir sonucu olarak arttığı düşünülmektedir. TNF α , IL-1 β ve MMP tiplerinde genetik polimorfizme sahip kadınların gebelikleri sıklıkla spontan pPROM ile sonuçlanmaktadır (5,6).

EMR etiyojisi, komplikasyonları ve yönetimi rüptürün meydana geldiği gestasyonel yaşa göre değişmektedir. EMR’nin genel nedenleri arasında ırk (zencilerde beyazlara göre 1.9 kat fazla) (7,8), düşük sosyo-ekonomik düzey, sigara içimi, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, düşük parite, daha önce preterm bebek doğurma öyküsü, plasentanın aşağı yerleşimli olması, vajinal bakteriozis, annede Ehlers Danlos sendromu gibi bağ dokusu hastalığının olması, servikal yetmezlik, serklaj, genetik polimorfizm, uterin distansiyona neden olan durumlar (polihidroamniyoz, multipl gebelik, uterus anomalisi, malprezentasyon), biyopsi ve amniyosentez gibi invazif iatrojenik girişimler ve en önemlisi olarak koryo-desidual enfeksiyon sayılabilir (2,7,8). Bu nedenlerden plasentanın aşağı yerleşimli olması,

annede bağ dokusu hastalığının varlığı, çoğul gebelikler, genetik polimorfizm, gebelikte iatrojenik invazif girişimler ve enfeksiyon erken gebelik haftalarında görülen pPROM'un da en önemli nedenidir **(5,6,8)**.

Term gebeliklerde ortaya çıkan EMR >%90 olguda ilk 24 saat içinde doğum ile sonlanır. Termlerde EMR'yi takiben koryoamniyonit gelişme riski %10'dan azdır. Fakat EMR süresi 24 saati aşarsa koryoamniyonit ihtimali %40'a ulaşır **(9)**. EMR'nin en önemli komplikasyonu preterm doğumdur. Prematürel ve eşlik eden komplikasyonlar neonatal ölümlerin %85 nedenidir. <16 gebelik haftasında oluşan EMR'de gebeliklerin yarısı ilk haftada, %85'i 4 hafta içinde sonlanır. Bu bebeklerde pulmoner hipoplazi oldukça sık görülür, prognoz kötüdür **(2,8,9)**. 16-26 gebelik haftaları arasında ortaya çıkan EMR olgularının %57'si ilk hafta içinde doğururken, ancak %22'si doğum 4 hafta kadar ertelenebilir **(2)**. Bu dönemde abruption plasenta (%4-12), koryoamniyonit (%13-60), annede sepsis, fetal ölüm (%30), pulmoner hipoplazi (%20), RDS (%66), bebekte sepsis (%19) ve intraventriküler kanama (%5) sıktır. <19 haftada oluşan pRPOM'larda %50 oranına da Potter sendromu görülür **(2)**. Önceleri bu gebelerin %50'si takip eden ilk haftada doğururken, günümüzde uygun bir yönetim ile sadece %40'ı ilk haftada doğurmakta %30'u da beş hafta kazanabilmektedir. Toplam fetal sağ kalım oranı %67'yi bulmaktadır **(8,9)**. Ama annelerde klinik koryoamniyonit bulguları geliştiğinde <20 gebelik haftasında olan gebeliklerin sonlandırılması önerilmektedir **(9)**. 26-31. haftalarda oluşan pPROM'larda amaç koryoamniyonit bulgusu yoksa gebeliği 34 haftaya kadar uzatabilmektir. Bu dönemde anneye antibiyotik ve streoidler uygulanır. Bu gebelik haftalarında doğumu erteleme kontrendikasyonları, koryoamniyonit, abruption plasenta ve fetal distrestir. Kord kompresyonu riski (%32-76), yüksek olduğu için yakın takip gerekir. 32-34. haftalar arasındaki pPROM'larda asıl sorun bebeğin akciğer maturasyonunun belirlenmesi ve prematüreliliğin getireceği sorunlardır **(2,8)**. Gebeliğin uzatılmasında maternal koryoamniyonit, kord kompresyonu, uzamış hospitalizasyon ve neonatal enfeksiyon riskleri artar. Bu dönemde de steroid ve gebeliği sonlandırana kadar antibiyotik kullanılması önerilir. 34-36 gebelik haftalarında gebeliğin uzatılmasının koryoamniyonit, serebral palsi bebeklerde düşük kord kanı pH'sı ile sonuçlanmasından dolayı doğumun uzatılması ve antenatal steroidler önerilmez **(2,8)**.

Enfeksiyon gebeliğin her döneminde EMR'ne neden olduğu gibi aynı zamanda EMR'nün komplikasyonu da olmaktadır (8-11). Ayrıca EMR'li gebeliklerin takip tedavi ve prognozunu belirleyen en önemli kriter olduğu için koryoamniyonitin kesin olarak tanınması gereklidir. Koryoamniyonit, hem fetal-maternal orjinli (koryodesidual alan) dokuların hem de fetal orjinli (koryoamniyotik membranlar, amniyotik sıvı ve umbilikal kord) dokuların inflamasyonu olarak tanımlanır (10). Gebeliğin başlaması ile birlikte gebe kadının vajen florasında laktobasillerin sayısı hızla arterken, E coli ve anaeroplara sayısı azalır. Vajen, serviks ve rektum mukozasında bulunan bakteriler intakt ya da rüptüre olmuş zarlar yoluyla amniyotik sıvıya ulaşırlar. Fetal membranların periservikal alanları spontan rüptürün ilk görüldüğü alanlardır. pPROM ve preterm doğumdan sorumlu mikrobiyal ajan ve durumlar tablo 2.1'de sunulmuştur (12).

Tablo 2.1: spontan preterm doğum ve pPROM'dan sorumlu mikrobiyal ajan ve durumlar

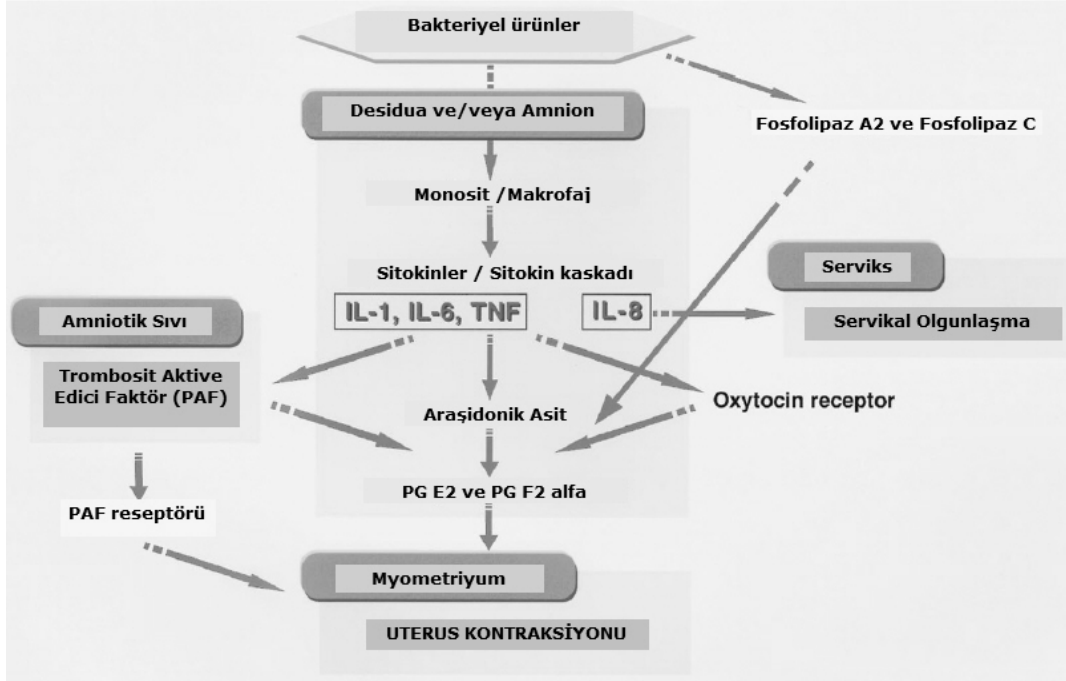
pPROM	N gonorrhoea
	C trachomatis
	T vaginalis
	Prevotella spp.
	Bacteriodes spp.
	Bakteriyel vajinozis
Preterm doğum	U urealyticum
	M hominis
	G vaginalis
	Peptostreptococcus
	Bacteriodes spp.

Bu bakterilerin virulansının düşük olması nedeniyle başlayan enflamasyon süreci genelde subkliniktir (10). Spontan olarak preterm doğum yapan kadınların

%10-15'inin, pPROM'lu kadınların %32-35'inin amnion sıvılarında mikrobiyal patojenler izole edilmiştir **(12)**. Preterm doğum yapan gebelerin %50'sinde amniyon sıvılarından etken üretilirken, sadece %12'sinde klinik olarak enfeksiyon bulgusu vardır **(3)**.

İntraamniyotik enfeksiyon için risk faktörleri düşük parite, uzun süren doğum eylemi, uzamış membran rüptür zamanı, doğum periyodunda sık vajinal muayene, uzamış internal fetal monitorizasyon girişimleri, annede idrar yolu enfeksiyonunun varlığı ve bakteriyel vajinozistir. Amnion sıvısının antibakteriyel etkisi ve bakteriyel inokulasyonun büyüklüğü, intraamniyotik enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur **(1,2,12)**. Klinik koryoamniyonit tanısı annede başka bir enfeksiyon odağı olmadan $>37,8^{\circ}\text{C}$ ateşe eşlik eden maternal taşikardi ($>100/\text{dk}$), fetal taşikardi ($>160/\text{dk}$), uterus hassiyeti, bulanık-kötü kokulu vajinal akıntı ve maternal lökositlerin $>15.000/\text{mm}^3$ olması durumlarından en az ikisinin varlığı durumunda konulmaktadır **(12)**.

Literatürde subklinik enfeksiyonun tespitinde amnion sıvısı, fetal ve maternal kandan CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , prokalsitonin, neopterin, resistin gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ölçümüne dayanan yöntemler denenmiştir **(12-25)**. Bunlardan CRP ve resistin intramniyotik enfeksiyon tespitinde yeterli sonuç vermemiştir. Normal term gebeliklerin plasentalarında da koryoamniyonitin histopatolojik bulgularının olduğu ve amnion sıvısında IL-6 ve IL-8 ve TNF α gibi sitokinlerin de artmış olduğu gösterilmiştir **(26)**. Bu sitokinler prostoglandinler, lipooksijenaz ürünleri ve PAF (trombosit aktive edici faktör) üzerinden prematüre doğumu başlatırlar **(15,25)** (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: koryo-desidual enfamasyonda uterin kontraksiyonu başlatan mekanizmalar (15)

Enfeksiyon ajanları asendan yolla ekstraplasental membranlara ulaştıklarında ya kolonize olurlar ya da zarları geçerek amnion sıvısına ulaşırlar. Desidual ya da koryodesidual alanda kolonize olan bu bakteriler maternal nötrofilleri buraya çekerler. Burada başlayan enfamasyon paterni decidua ve koryonda belirgindir. Desidua içinde nötrofil ve debristen oluşan odaklar halinde görülür. Bakteriler amnion sıvısına ulaştıklarında artan sitokinler daha önce gelmiş olan desiduada nötrofillerin korionu geçerek amnion sıvısına çekilmesine neden olur. Fetüs de bu artan inflamatuvar hücreleri kendinden uzak tutmaya çalışır. “Marjinasyon” adı verilen bu olay amnion sıvısının kolonize olduğu erken evrelerde belirgindir. Desiduanın destrükte veya nekroze halde olması ve marjinasyonun bu duruma eşlik etmesi enfamasyonun geç evrelerinde görülür. Amnion sıvısındaki bakteriler ve toksinleri maternal nötrofillerin önce subkoryonik alana, sonra amnion sıvısı içine çekilmesine neden olur. Koryodesidual alanda başlayan enfeksiyon, amnion zarına ve sıvısına ulaştığında fetal cilt ve umbilikal kord bakteriler ile kolonize olur. Enfeksiyon ajanları

amnion sıvısı ile fetal akciğerlere ulaştığında pnömoni gelişir. Bakteriyemi oluştuğunda fetal inflamatuvar yanıt başlar (fetal inflamatuvar response syndrome FIRS) (25,27). FIRS’da tespit edilen bulgular yükselmiş inflamatuvar sitokinler ve funisitir (omfalovaskülit). FIRS varlığında görülen serebral palsi, intaruterin büyüme geriliği gibi intrauterin enfeksiyon komplikasyonları tek başına maternal inflamatuvar yanıt görülen olgulardan daha fazladır (6,10,12,25,28-34). Histopatolojik olarak da, rüptürden doğuma kadar geçen süre ile amnion-korion-desidua ve koryonik yüzeydeki maternal akut enflamasyonun ağırlığı arasında bir ilişki yokken, funisit her varlığı her zaman daha uzun latent periodu göstermektedir (35).

Koryoamniyonitin halen altın tanı kriteri histopatolojik olarak gebelik zarlarında enfeksiyon bulgularının gösterilmesidir. Fakat bu histopatolojik inceleme doğumdan sonra yapılabilir. Ayrıca amnion sıvısında artan proinflamatuvar sitokinlerin ve lökositlerin anne kaynaklı olduğu bu nedenle her zaman fetal enfeksiyonu göstermeyeceği unutulmamalıdır. Fetal enfeksiyonu gösteren kesin tanı kriteri omfalovaskülitir. Fakat bu tanı yöntemi de doğumdan sonra kullanılabilir. Ancak fetüste oluşan FIRS’nun fetal-neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle intrauterin dönemde FIRS’nun tespitine çalışılmaktadır. Bunun sonucu olarak kord kanı örneklerinden sitokin çalışmaları yaygınlaşmaktadır. Günümüzde intraamniyotik enfeksiyonların tespiti için doğal immünitinin başlatılmasında önemli rolü olan pentraksin 3 (PTX3)’ün amniyon sıvısından, anne plazmasından ve vajinal sıvılardan ölçümü yeni bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (36-40).

1-8/1000 canlı doğumda görülen erken sepsis için bilinen en önemli risk faktörü prematürelite ve EMR’dir. Ama veriler intrapartum antibiyotik uygulaması ile erken sepsis sıklığının azaldığını göstermektedir. Prematürelite erken sepsis için tek başına en büyük risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri düşük sosyo-ekonomik düzey, patojen ajanların kolonizasyonu, koryoamniyonit, doğum öncesi çok sayıda vajinal muayene, doğum eyleminden ≥ 18 saat önce oluşan membran rüptürü, düşük Apgar

skoru, resüsitasyon gereksinimi ve erkek cinsiyettir. Erken sepsis etkeni olan ajanlar tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2: erken sepsis etkeni mikrobiyal ajanlar

<i>Sık saptananlar</i>	
Matür bebeklerde	Prematür bebeklerde
GBS	GBS
E coli	E coli
Listeria –Enterokok	H influenza
	Gram (-) basiller
<i>Nadir saptananlar</i>	
Herpes simpleks	S aureus
Streptokok A ve D	H influenza
Klebsiella	Psödomonas
Enterobacter	

Antijenik şift özelliği nedeniyle halen yenidoğan ünitelerinde baskın görülen mikroorganizma B grubu streptokoklardır (GBS). GBS'lara bağlı erken neonatal enfeksiyonların >%98 nedeni, bakterinin annenin genito-üriner traktından bebeğe bulaşmasıdır. Çok az olguda koryoamniyonitli anneden plasenta yoluyla hematogenik geçiş vardır. Bu bebeklerde semptomlar başta belirgin değildir ve annelerinin genital trakt kültürleri negatiftir. Annelerde genital traktan ya da rektal sürüntü şeklinde GBS kolonizasyon taraması için kültür örneği alınır. Kolonizasyon tespit edildiğinde antepartum - intrapartum dönemde antibiyotik kullanılmalıdır. Ağır kolonizasyon yüksek oranda vertikal geçiş ile birlikte dir. Ağır kolonizasyon aynı zamanda yüksek oranda preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. GBS'nin gebe

kadınların genital-GIS florasında pozitiflik oranı %15-40 arasında değişir. GBS taşıyıcılığı kronik, intermittant veya geçici olabilir. Bu nedenle tek kültür örneği yerine tekrarlayan kültürler gereklidir. GBS kolonizasyonu candida kolonizasyonu ile birlikte sık görülür. Kolonizasyonlu anneden doğan bebeklerin sadece %1-2'sinde ağır erken sepsis görülür. GBS enfeksiyonu riski prematülerde %15, pPROM'de %11, koryoamniyonit varlığında %6-20 ve ikiz gebeliklere %35 oranındadır. Antepartum antibiyotik kullanımı kolonizasyonu ve bebekte oluşacak enfeksiyon riskini azaltır (12).

Yenidoğanlarda önemli bir erken sepsis ve menenjit etkeni olan bakteri de E coli'dir. Antijenik yapısı çok çeşitli olmasına rağmen yenidoğanlarda enfeksiyon yapanlar belirli tipleridir. K1 polisakkarit antijenine sahip olanları %80 menenjit, %40'ı sepsis yapar. Bu antijen, grup B meningokok antijenlerine çok benzer. Yenidoğanların %20-30'u doğumda E coli ile kolonize olur ve ilk hafta içinde bu oran artar. Doğum esnasında kadınların %50'si K1 E coli ile kolonizedir ve vertikal bulaşma %70'inde olur. Hastalık 100-200 kolonize bebekten birinde oluşur (12).

Çevrede ve toprakta bol bulunan L monositogeneze'in taşıyıcılık oranı gebeler ve gebe olmayan kadınlarda aynıdır. Hospitalize insanlarda ve kontakt halinde olduğu ev ahalisinde fekal pozitiflik %1-%5 arasında değişir. Fetusa transplasental (hematojen) yolla ya da asendan yolla bulaşır. Listerya enfeksiyonları erken gebelikte septik abortus ile sonlanır. Geç gebelik döneminde (>5ay) enfekte bebek ya prematüre olarak ölü ya da enfekte doğar. Yaklaşık %70 enfekte gebelik <35 gebelik haftasında sonlanır. Doğumdan önceki 2-14gün içinde gebede influenxa benzeri enfeksiyon şikayetleri olur. İşte bu sırada anne bakteriyemi yaşamaktadır. Listerya hem erken hem geç sepsis etkenidir (12).

İntraamniyotik enfeksiyon varlığında salınan sitokinler lokal prostoglandin ve lökotrien sentezini artırır. Bu prostoglandin metabolitleri uterin kontraksiyonları uyarak preterm doğuma neden olurlar. Preterm doğum dışında erken sepsis, intraventriküler kanama (IVK), respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), periventriküler kistik lökoensefalomalazi (PVL), serebral palsi (CP), yetersiz intrauterin (IUBG) ve postnatal ağırlık kazanma ve perinatal ölüm intraamniyotik enfeksiyonlarda artmış sitokinler ile oluşan erken dönem

komplikasyonlarıdır **(10,12-18,25)**. Ayrıca intrauterin dönemde geçirilen viral enfeksiyonların ileri dönem psikiyatrik hastalıklara neden olduğu da bildirilmiştir **(25)**.

İntrauterin enfeksiyonun akciğer maturasyonunu artırdığını savunan otörler olsa da akciğerin yapısal gelişmesini bozduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar cevap sırasında artan sitokinler endojen katekolamin ve steroid sentezini artırarak akciğer maturasyonunu hızlandırırlar **(41)**. Ayrıca EMR olgularında kullanılan maternal streoidler de bu maturasyona katkıda bulunurlar. Fakat bakteri ve artmış sitokinlerden zengin amnion sıvısının aspirasyonu lokal pulmoner enflamasyona neden olur. Akciğer dokusundaki lökosit ve proinflamatuvar sitokinler de hava yolu epitel hücrelerinde apoptozu artırır. Ayrıca artmış apoptozla bağlı oluşan endojen sürfaktan yetersizliği ve bakteriyel toksinlerin neden olduğu sürfaktandaki yapısal bozulma eksojen sürfaktan gereksinimine ve mekanik ventilasyon süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu da BPD riskini yükseltir **(42-44)**. FIRS görülen ≤ 32 perterm doğumlarda artmış kord kanı IL-6 düzeyleri özellikle BPD gelişen olgularda saptanmıştır **(45,46)**. Fakat bazı çalışmalarda da gebelik haftasına bakılmaksızın bebeklerin ventilasyon süreleri ile BPD arasında ilişki kurulmuştur. Bu çalışmaya göre ventilasyon süresi <7 gün olan FIRS'lu bebeklerde BPD riski değişmezken >7 gün ventile edilen ve sepsis gelişenlerde BPD riski yüksek bulunmuştur **(47)**. Bu da BPD'de prenatal başlayan akciğer etkilenmesinin postnatal faktörler ile devam ettiğini göstermektedir **(10)**.

Preterm bebeklerde görülen PVL ve daha sonra gelişen CP riski 32 gestasyonel haftadan büyük bebeklerde özellikle intraamniyotik enfeksiyon sırasında artmış fetal sitokinler ile ilişkili bulunmuştur **(48-50)**. Aynı şekilde term bebeklerde anormal ultrasonografi bulguları (artmış veya azalmış periventriküler ekojenite, IVK, ventrikülomegali) ve CP sıklığı koryoamniyonit varlığında yüksek bulunmuştur **(51,52)**. FIRS'a cevap olarak artan sitokinler hipotansiyona neden olarak beyin perfüzyonunu bozar. Ayrıca beyin damar endotelindeki sıkı bağlantı (tight junction) yapılarını bozarak artmış permabiliteye bu da oligodendrosit öncüllerine hasar veren

proteinlerin geçişine neden olur (53,54). Sistemik enflamasyon sırasında aktive olmuş koagülasyon sistemi de hem damar oklüzyonuna hem de direkt etki ile beyaz madde hasarına neden olur (55). Koryoamniyonit olgularında artmış IVK riski tartışmalıdır (51, 56-58).

Özellikle erken gebelik haftalarında doğan koryoamniyonitli anne bebeklerinde IUBG ciddi oranda görülür (58,59). Ayrıca bu bebeklerde ilk üç haftadaki postnatal büyümenin de geciktiğı gösterilmiştir (28).

Preterm doğum riski olan gebelere yapılan tek kür antenatal steroidlerin fetal akciğer maturasyonunu hızlandırdıkları bilinmektedir. Bu tedavi fetal mortalite, RDS ve NEK insidansını, intraventriküler hemoraji ve erken sepsis riskini azaltmaktadır (60). Tekrarlayan antenatal steroid kürleri fetal vücut ve baş çevresi büyümesini olumsuz etkilemektedir (61). Koryoamniyonitli gebelere antenatal steroid yapılması annenin kliniğini ağırlaştıracağı ve hem endojen hem de eksojen steroidlerin fetüsteki sinerjistik etkilerinin neden olacağı sorunlar bilinmediğı için tartışmalıdır (10). Cochrane analizine göre pPROM'lu gebelere yapılan antenatal steroid maternal enfeksiyon riskini artırmamaktadır (60). Üç ayrı kohort çalışmasında histopatolojik koryoamniyonit tanısı olan bebeklerde yapılmış antenatal steroidin RDS, IVK, beyaz madde hasarı ve CP insidansında ve mortalitede azalma sağladığı gösterilmiştir (62-64).

Ortalama trombosit volümü (MPV) günümüzde otomatik counter'larda 1980'lerden itibaren sayılmaya başlanmıştır. Çoğu hastalıkta saptanan MPV değışiklikleri klinikte takip ve tedavinin yönlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle yıkım nedeniyle oluşan trombositopeninin olduğu hastalıkların takibinde önem kazanmıştır. Membran defekti gelişen ve kemik iliğinden yeni dolaşıma çıkan trombositlerin hacimlerinin yüksek olması nedeniyle periferde yıkıma cevap olarak trombosit yapımının arttığı hastalıklarda MPV yüksek saptanır. Literatürde erişkin yaş grubunda sigara içenlerde, hipertansiyonlularda, anjina pectoris, hiperkolesterolemi, obezite, diabetes mellitus gibi hastalıklarda arttığı, MPV'deki düşüklüğün özellikle bu hastalarda gelişebilecek kardiovasküler komplikasyonlar için iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (65,66). Fakat MPV ile koroner kalp hastalığı arasında direkt bir bağlantı olmadığını savunan otörler de

vardır (67). Ayrıca düşük MPV düzeylerinin inflamatuvar barsak hastalıklarının aktivasyonunun bir belirteci olabileceği savunulmuştur (68). Gestasyonel diyabetli gebelerde kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel anlam saptanamamıştır (69). Gebelerde yapılan bir başka çalışmada da yüksek MPV (>10fL) değerleri düşük kord kanı pH'sı ve azalmış uterin arter oksijenizasyonu ile ilişkili bulunmuştur (70). Yenidoğanlar ve erişkinlerde sepsis-MPV ilişkisini değerlendiren çalışmalarda artmış MPV'nin iyi bir sepsis belirteci ve sepsisin ağırlığı ile ilişkili olduğu savunulmuştur (71,72). Ayrıca MPV trombositopenik hastalarda kemik iliği cevabını değerlendirmek için de kullanılmaktadır (73). Bunun dışında RDS'li pertermelerde yüksek olduğu saptanmıştır (74).

2.2 Doğal İmmünite ve Pentraksinler

Doğal ya da nonspesifik immünite (innate immunity), antijenik uyarıya maruz kalan konakta birkaç saat içinde oluşan, antijene spesifik olmayan ve konağın daha gelişmiş immün reaksiyonlarını başlatan temel savunma sistemidir. Bu nedenle adaptif (spesifik) immünitede olduğu gibi her antijenik kombinasyonu tanımak ve hatırlamak yerine, konak antijenlerinden farklı antijenleri taşıyan mikrobiyal grupları tanımak için gelişmiştir. Doğal immün sistem yaklaşık 1000 farklı mikrobiyal moleküler örüntüyü tanıyabilir ve edinsel immünitenin tersine tekrarlayan antijenik uyarılar ile güçlendirilemez. Mekanik uzaklaştırma ve temizleme, kimyasal ve biyolojik faktörler gibi anatomik bariyerler; kopleman kaskadı, koagülasyon sistemi, interferonlar, lizozimler, çözünebilir-örüntü-tanıma reseptörleri (PRR) gibi humoral elemanlar; nötrofil, makrofaj, NK hücreleri, eosinofil ve bazofiller gibi immün sistem hücreleri, fagositoz, inflamasyon ve ateş doğal immünite örnekleridir (75,76).

Mikrobiyal antijenik moleküller “patojen ilişkili moleküler örüntü” (pathogen-associated molecular patterns [PAMPS]) olarak adlandırılırlar. PAMPS, Gram (-) bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkaritler (LPS), Gram (+) bakteri duvarındaki peptidoglikan ve lipoteikoik asit, mannoz, ayrıca bakteriyel ve viral anmetile CpG (—C—phosphate—G—) DNA, bakteriyel flagellin, bakteriyel proteinlerdeki N-formilmetionin, çift ya da tek sarmal virüs RNA'ları ve mantarların duvarındaki glukanları içerir. Ayrıca hasarlanmış, enfekte olmuş, yapısı bozulmuş ve

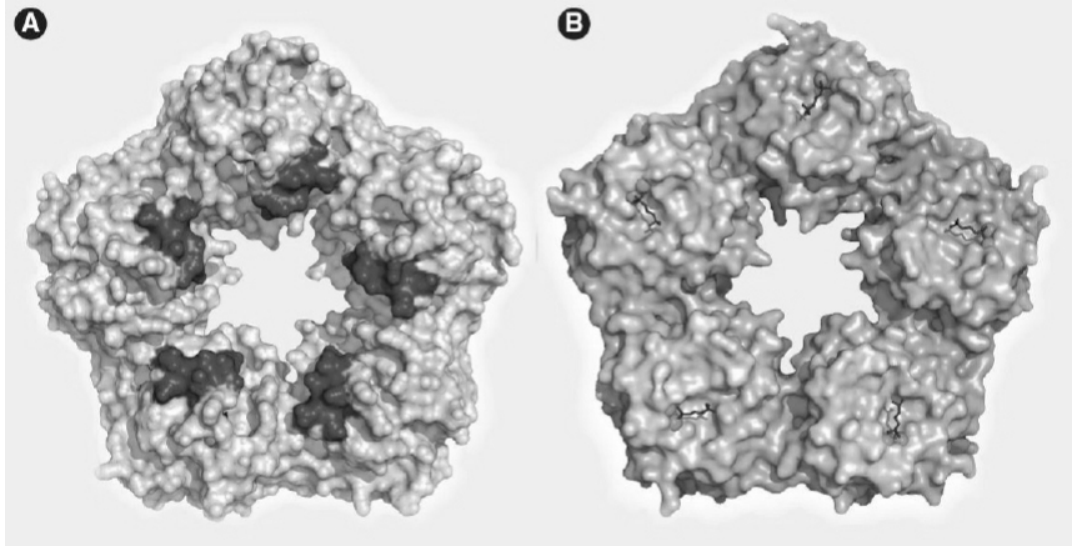
değişmiş konak hücreleri de PAMPS gibi davranır **(76-78)**. Konak savunmasında görev olan hücrelerin çoğu yaygın olarak bulunan PAMPS'lar için PRR'lere sahiptir. PAMPS'lar kanda bulunan opsoninler ve kompleman kaskatını başlatan PRR'lar tarafından tanınırlar **(76,79-81)**.

Adaptif immünitide olduğu gibi, doğal immünitinin de hücresel ve humoral komponenti vardır. Doğal immünitinin humoral komponenti kompleman kaskatı ve PRR'ler tarafından oluşturulur. Kollektinler [surfactant protein-A, (SP-A) ve SP-D], fikolinler ve pentraksinlerden oluşan sıvı fazdaki (çözünebilir) PRR heterojen bir molekül grubudur ve fonksiyonel olarak antikorların öncülü gibi davranmaktadırlar. Bu gruptaki moleküller, hücresel doğal immün sistem cevabının başlatılması ve düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Bilinen ilk PRR, kısa bir pentraksin olan C reaktif proteindir (CRP) **(76,79-81)**.

Pentraksinler doğal humoral immünitinin prototipik komponentleridir. Siklik multimerik yapıdadırlar ve akut faz reaktanı süper ailesinden proteinlerdir. İlk kez 1930 yılında bulunan CRP'nin ultrastrüktürel beş subünitli yapısı nedeniyle bu proteinlere pentraksin adını verilmiştir. Filogenetik olarak eklem bacaklılardan memelilere kadar bütün türler arasında homojen bir yapı gösterirler. Türler arasında pentraksin polimorfizmi çok az görülür, hemen tüm türlerin pentraksinlerinde karboksi terminal ucunda pentraksin domaini olarak 200 amino asid bulunur **(80-83)**. Subünitlerinin yapısına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak ayrılırlar. CRP ve Serum Amiloid P-Komponent (SAP) kısa pentraksinlerdir.

Pentraksin 3 uzun pentraksinlerin prototipidir **(81-83)**. Hepatositler, proinflamatuvar sitokinlere özellikle IL-6'ya cevap olarak insanda ve tavşanda kanda dolaşan CRP'yi, farede SAP'i üretirlerken aynı zamanda inflamasyonun olduğu dokularda da CRP sentez ve sekresyonu başlar. IL-6'nın başlattığı hepatositlerden CRP yapımı IL-1 β ile potansiyelize ve regüle olur **(80)**. İnsanda CRP, akut faz sinyalini takiben hepatik sentezin hızlanmasıyla kanda altı saat içinde artmaya başlar ve 48 saat içinde maksimum düzeye (bazal düzeyin 1000 katına kadar) ulaşır, yarılanma ömrü 19 saattir **(80,83)**. Fakat SAP düzeyleri insanda akut faz cevabının erken dönemlerinde CRP'ye göre daha stabildir **(80-83)**. İnsanda hem CRP hem de SAP eksikliği henüz bildirilmemiştir **(83)**.

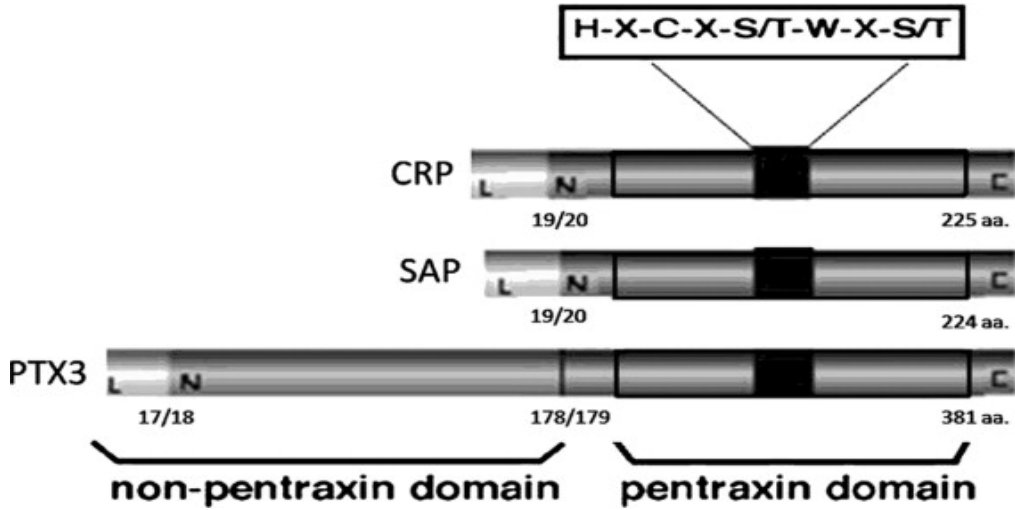
Toplam molekül ağırlığı 23000Da olan CRP, nonkovalent bağlanmış her biri 206 amino asid içeren simetrik beş subünit (protomer)'den oluşur. Subünitlerin tanıma ve efektör yüzü vardır (Şekil 2.2) (84). Her bir subünit, tanıma yüzeyinde 2 Ca^{+2} iyonu bağalayan Ca-bağımlı spesifik bağlanma alanı içerir. Bu bağlanma alanları, plazma lipoproteinleri ve hücre membranlarındaki fosfokolin (PCh)'i bağlamak için özelleşmiştir (80). CRP- Ca- PCh kompleksi C1q'nun globuler başına bağlanarak klasik yoldan kompleman kaskadının aktivasyonuna ve opsonizasyonun başlamasına yol açar. CRP- Ca- PCh kompleksi ve C1q bağlanması bir taraftan da faktör H ve C4b-binding protein gibi kompleman inhibitörlerinin bağlanabileceği yapısal alanları ortaya çıkarır. Bu yolla kompleman aktivasyonu kontrol edilmiş olur. CRP- Ca- PCh kompleksi ayrıca makrofaj ve nötrofiller üzerindeki FcγRI ve FcγRIIa reseptörlerine (IgG'nin Fc reseptörleri) bağlanarak fagositozu başlatır (80,85).



Şekil 2.2 : CRP'nin pentamerik yapısı, (A) efektör yüz, (B) tanıma yüzü (84).

Pentraksin 3, 1990'lı yıllarda bazı spesifik dokularda sitokinle uyarılabilir genlerin ürünü olarak bulundu. Kobay spermatozoasında apexin (86), nöronal pentraksin (NP veya NPTX1, NP2 ya da Narp veya NPTX2) bilinen uzun pentraksinlerdir (81,87). Molekül ağırlığı 40165Da olan PTX3'ün 203 aminoasid içeren C-terminal ucu kısa pentraksinlerle benzer homolog bir yapı içindedir, fakat

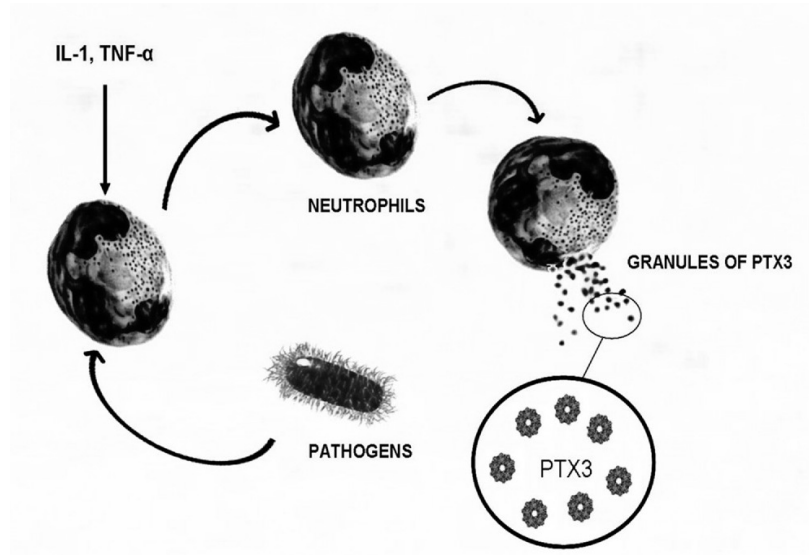
178 aminoasid içeren N-terminal ucu diğer proteinler ve kısa pentraksinlere benzemez **(81-83,88)** (Şekil 2.3). Ayrıca gen organizasyonu, hücresel kaynağı ve bağlanma özellikleri kısa pentraksinlerden farklıdır. Fakat diğer kısa pentraksinler gibi PTX3 yapısı türler arasında değişiklik göstermez.



Şekil 2.3: kısa ve uzun pentraksin yapılarının şematik gösterimi. Her bir pentraksin 3 bölümden oluşur: L- (leader peptid), N- (amino terminal parça); C- (carboxy-terminal parça). PTX3'ün uzun olan non-pentraksin alanı diğer proteinler ve kısa pentraksinlerden farklıdır. Pentraksin alanında bütün pentraksinlerde ortak olan 8 aminoasitten oluşmuş bir dizi vardır (HxCxS/TWxS). Burada "x" yerine başka bir aminoasid gelir. Sayılar toplam ilgili parçadaki aminoasid sayısını belirtmektedir **(82)**.

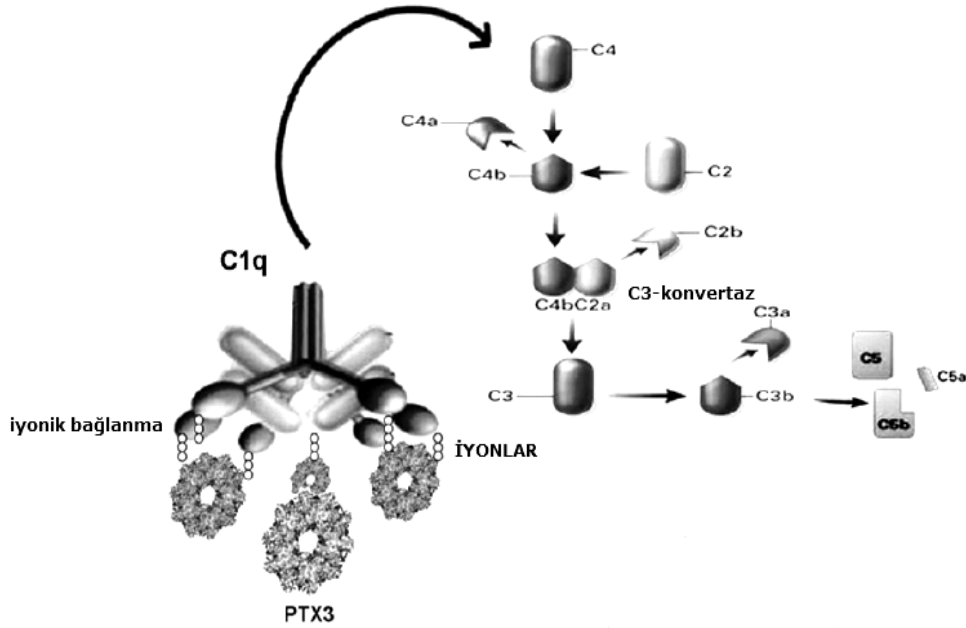
Geni 1. kromozomda olan CRP'den farklı olarak PTX3'ün geni 3. kromozomdadır. Bu gen 2 intron ile bölünmüş 3 exondan oluşur. PTX3 geninin promoter bölgesi transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma alanları içerir. Bu transkripsiyon faktörlerinden biri nükleer faktör kappa- β 'dır (NF- κ B) ve aynı zamanda IL-1 and TNF α promoter bölgesi için de indükleyicidir **(82)**. IL-6 ile uyarılan kısa pentraksinlerin aksine PTX3 yapımı lipopolisakkaritler, lipoarabinomannan, dış membran Protein A (OmpA), IL-1 β ve TNF- α ve toll like

reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılır. IL-6, PTX3 için zayıf bir uyarandır (81-83,88). IFN γ ve IL-10'un PTX3 yapımına etkileri farklıdır. IFN- γ , diğer hücrelerde LPS ile uyarılan PTX3 yapımını artırırken, dendritik hücrelerdeki PTX3 gen ekspresyonunu azaltır (81-83,88). IL-10 ise PTX3 ekspresyonunu dendritik hücreler ve monositlerde zayıfça artırırken, LPS uyarısıyla oluşan artmış PTX3 ekspresyonuna IL-1 β ile sinerjistik etki eder. Ayrıca mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve fibroblastlardaki IL-10 ve PTX3 ekspresyonu doku tamiri ve remodeling'inde ana düzenleyici rol oynar (81,82). Ayrıca IL-10, hem B lenfosit diferensiasyonu ve spesifik antikor yapımında, hem de PTX3 üretiminde rol aldığı için hem adaptif hem de doğal immünitinin humoral komponentinde etkilidir (81-83,88). Mononükleer fagositer hücreler ve kemik iliği kökenli dendritik hücreler PTX3'ün ana üretim yeridir. Bunların dışında damar endotel hücreleri, adipositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, synovial hücreler ve kondrositler, ayrıca renal ve alveoler epitelyum hücrelerinden de yapıldığı gösterilmiştir (81-83,88,89). Polimorfonükleer hücrelerden sadece nötrofillerin granüllerinde (eozinofil ve bazofil granüllerinde yoktur) depolanmış olarak bulunan PTX3'ün %25'i inflamatuvar sinyallere cevap olarak salınır (Şekil 2.4) (81,82).



Şekil 2.4: Nötrofillerden PTX3 salınımı (82).

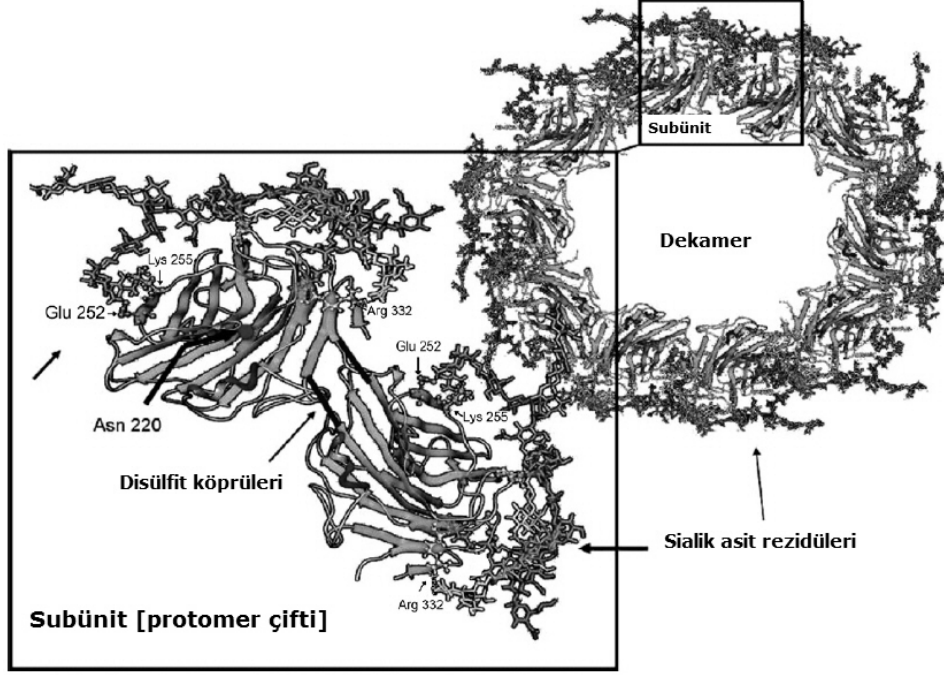
Birbirine disülfid bağları ile bağlı 10 protomerden oluşan beş subüniği olan PTX3'ü oluşturan her bir protomer C1q'ya bağlanabilir (82). C1q'nun globüler başında PTX3'ün bağlanması için özel alanlar vardır. Bu bağlanma iyonik (H^+) etkileşim ile oluşur, CRP'de olduğu gibi Ca^{+2} 'dan bağımsızdır ve bağlanmayı takiben C1q klasik kompleman yolunu aktifler (Şekil 2.5). PTX3'ün N-terminal ucu anjiojenik bir molekül olan fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2)'yi bağlayarak aktivitesini modüle eder (82,83).



Şekil 2.5: İyonik bağlarla C1q'nun globüler başına bağlanmış olan PTX3 protomerleri klasik yoldan kompleman kaskadını aktifler (82).

PTX3'ün aminoasitlerden oluşan temel yapısı çeşitli türlerde değişen oranlarda glikozillenmiştir (Şekil 2.6). Bu glikozillenmede rol alan belirli oligosakkaridlerin proteinin aktivitesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. PTX3'ün pentraksin alanında ortaya çıkan özel bir glikozillenme C1q'nun PTX3 tarafından tanınmasında önemlidir (81-83,88). Glikolizasyonun derecesi PTX3'ün oluşturduğu akut immun cevabı regüle eder (82). Bakteri yüzeyinde bulunan nörominidazlar da

eksoglikozillenme yoluyla PTX3'ün bakteri membranlarına bağlanmasını sağlayarak opsonizasyonu ve fagositozu uyarır. *S aureus*, *Paeruginosa*, *S typhimurium*, *K pneumoniae*, *S pneumoniae* ve *N meningitides* bu yolla PTX3 tarafından bağlanarak opsonize edilir. Ayrıca zymosana bağlanarak, *P brasiliensis*'i, conidia'ya bağlanarak *A fumigatus*'u, ayrıca CMV, H3N2 influența virüslerini de opsonize eder (81).



Şekil 2.6: Disülfid bağları ile bağlı protomerler bir çift halinde subünit oluştururlar. Bir PTX3 10 protomer (dekamer), beş subünitten oluşur. Bu şematize edilmiş PTX3 yapısında protein iskelet üzerinde kritik glikozillenme noktası (Asn 220) ve sialik asit rezidüleri görülmekte (82).

C1q'ya bağlanarak klasik kompleman yolunu aktiflemek ve bazı bakteri, mantar ve virüsler için opsonizasyon yapmak dışında PTX3, cumulus ooforusun oluşması sırasında ve implantasyonda aldığı önemli rol nedeniyle kadın infertilitesinde, hücre artıklarının temizlenmesinde, apoptotik hücrelere bağlanıp kompleman yolu ile temizlenmelerini sağlayarak onların dendritik hücreler tarafından alınmasını engelleyip immun toleransın oluşturulmasında, hücre ve ekstrasellüler matriks artıklarının temizlenmesi, bazı bakteriyel ve fungal patojen ajanlara karşı direk doğal direnç sağlanmasında, angiogenez ve neovaskülarizasyonda, hipoksik-

iskemik olaylarda nörodejenerasyonun engellenmesinde ve doku faktörü ekspresyonunu artırarak koagülasyonun başlatılmasında önemli fonksiyonları vardır **(81-83,87-89)**.

PTX3 normal şartlarda kan seviyesi yaklaşık olarak farede 25 µg/L, insanda <2 µg/L'dir. Uyarıdan 6-8 saat sonra, uyaran ve hastalığın şiddeti ile orantılı olarak hızla artar **(88-90)**. Klinikte romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar (özellikle sistemik skleroz), küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tespiti, myokardial hastalıklar, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıkların takibi ve prognozu, hipoksik-iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalık alanlarında takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaya başlanmıştır **(36-39,81-94,95-100)**. PTX3'ün yüksek plazma düzeyleri sepsis, akut myokard enfarktüsü, ve küçük damarların vaskülit ile giden otoimmün hastalıklarda saptanmaktadır **(39,81,82, 89-91)**.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji servisinde izlenen >18 saatten uzun EMR öyküsü olan gebeler ve bu gebelerden doğan bebekler çalışmaya alındı.

Annelerin obstetrik öyküsü, EMR süresi, klinik koryoamniyonit ile ilişkili şikayetleri kaydedildi. Klinik koryoamniyonit tanısı, başka bir enfeksiyon odağı olmayan gebede aksiller >37.8°C ateşe eşlik eden; maternal kalp hızının >100/dak ya da fetal kalp hızının >160/dk, uterus hassasiyeti, kötü kokulu veya bulanık amnion sıvısı, maternal lökosit sayının >15,000/mm³ olması durumlarından en az ikisinin varlığında konuldu (12). Gebelerden doğumdan hemen önce alınan son kan örneğinden PTX3 için kan antikoagülanlı (EDTA) tüpe alınıp, plazması santrifüj ile elde edildikten sonra çalışılacağı güne kadar dondurularak -80°C'de saklandı. Annelerin perinatoloji servisindeki izlemleri sırasında ilk başvuruda, tekrarlanan ölçümlerde pik düzeye ulaşan ve doğumdan önce ölçülen üç farklı CRP, lökosit, trombosit değerleri kaydedildi. Histolojik koryoamniyonit tanısı için plasenta ve fetal zarlar üniversitemiz Patoloji AD laboratuvarında değerlendirildi. Fetal zarlarda spontan rüptür alanının sınırından alınan örnekler hematoksilen-eosin ile boyandı. Örnekleri hasta gruplarından habersiz tek bir patolog tarafından değerlendirildi.

Zarlarındaki akut enflamasyon bulgusu olarak, subkorial intervillozit ve marjinal koriodesiduit varlığı kabul edildi (35,101). Doğumdan sonra zarlardan alınan kültür örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirildi.

Bebeklerden doğumda, kord klempe edildikten sonra kord kanından ya da kliniğe kabulünde 6 saatten daha kısa bir zaman geçmiş bebeklerde, periferik damar yolundan kan örneği alındı. Bu kan örneğinden CRP, kan sayımı, periferik yayma ve kan kültürü çalışıldı hemen çalışıldı. PTX3 için alınan kan, çalışılacağı güne kadar, anneden alınan örnek ile aynı şekilde muamele edilerek saklandı. Bebeklerin gebelik haftası, doğum şekli, APGAR skorları, antropometrik ölçümleri, cinsiyet, çoğul gebelik durumu (hangi bebekte EMR olduğu) kaydedildi. Yenidoğan ünitesine alınan bebeklerden periferik kültürler (kulak arkası, aksilla, kasıklar, göbek çevresi ve mide suyundan) için sürüntü kültürleri alındı. EMR skorlaması için mide suyunda mikroskopta 40x büyütme alanında lökosit sayıldı (1). EMR skorlamasına göre 3 ve üzeri puanı olan bebekler servise alınarak uygun antibiyoterapi başlandı. Bebeklerin izlemde erken sepsis, RDS, IVK, NEK, ROP, BPD geliştirip geliştirmedikleri, 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve toplam hastanede kalış süreleri ve mortaliteleri kaydedildi.

PTX3 ölçümü üniversitemiz Araştırma Biyokimya Laboratuvarı'nda "Quantaikine" adlı "Human Pentraksin 3/TSG-14 immunoassay" kiti ile "quantitative sandwich immunoassay" tekniği ile yapıldı.

EMR zamanı <18 saat olan gebeler, doğumda gestasyon yaşı ≥ 37 hafta olan bebekler bu çalışmaya alınmadı.

İstatiksel analizlerde SPSS for Windows, version 17.0, SPSS Inc, U.S.A paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Değerlendirmelerde χ^2 ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bivariate korelasyon analizlerinde Pearson katsayısı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya toplam 28 anne, 30 bebek alındı. Annelerden ikisi ikiz bebek sahibi idi.

Çalışmaya alınan annelerin yaşları ortalaması $27,1 \pm 5,7$ yıl (ortanca: 25,5 min-max: 18-42), bebeklerin gestasyonel yaşları ortalaması $32,1 \pm 3,5$ hafta (ortanca: 33,2 min-max: 24,6-37) idi. Annelerin ortalama gebelik sayıları $2,25 \pm 2,2$ (ortanca: 2 min-max:1-9), ortalama canlı bebek doğurma sayısı $1,80 \pm 1$ (ortanca: 2 min-max:0-4) idi. EMR süresi ortalama $149,2 \pm 118,4$ saat (ortanca: 120 min-max:18-504) idi. [Tablo3.1].

Tablo 3.1: annelerin obstetrik bilgileri

	Anne yaşı	Gebelik yaşı	Gravida	Parite	EMR süre (saat)
n	28	28	28	28	28
Ortalama ($\pm$ standart sapma)	27,1 ($\pm 5,8$)	32,2 ($\pm 3,5$)	2,75 ($\pm 2,15$)	1,8($\pm 1,0$)	149,2 ($\pm 118,4$)
Ortanca (min-max)	25,5 (18-42)	33,2 (24,6- 37,0)	2,00 (1-9)	2,00 (0-4)	120,0 (18-504)

Klinik koryoamniyonit tanısı için bakılan parametrelerden ilk başvuruda annelerin altısında (%21,4) yüksek ateş (aksiller >37,8°C) saptandı. Annelerin sekizinde (%28,6) taşikardi (kalp hızı:100 atım/dak), sekizinde (%28,6) uterus hassasiyeti saptandı. Gebelerin dördünde (%14) anormal kokulu amnion sıvısı, 13 (%46,4)'ünde bulanık amnion sıvısı drenajı saptandı. başvuruda ve izlemde bütün gebelerin yedisine (%25,0) klinik koryoamniyonit tanısı konuldu [Tablo 3.2].

Tablo 3.2: gebelerin klinik bulguları ve klinik koryoamniyonit ilişkisi

	Ateş		Taşikardi		Hassasiyet		Koku		Renk		Klinik Koryoamniyonit	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	6	21,4	8	28,6	8	28,6	4	14,3	13	46,4	7	25,0
Yok	22	78,6	20	71,4	20	71,4	24	85,7	15	53,6	21	75,0

Annelerden hastaneye başvurularında alınan ilk kan örneklerinde lökosit sayısı ortalama $13.440 \pm 4.004/\text{mm}^3$ (ortanca: 12750 min-max: 6370-25250) idi. Takipleri sırasında saptanan en yüksek lökosit değerleri ortalaması $15.823 \pm 5.486/\text{mm}^3$ (ortanca: 14395 min-max: 7.660-31.130), doğumdan önceki lökosit değerleri ortalaması $14.520 \pm 5.393/\text{mm}^3$ (ortanca: 13325 min-max: 7.580-31.130) bulundu. Annelerin hastaneye başvurularında ilk kan örneklerinde trombosit sayısı ortalaması $225.250 \pm 63.330 /\text{mm}^3$ (ortanca: 213.500 min-max: 99.000-337.000), en düşük trombosit değerleri ortalaması $204.180 \pm 55.666/\text{mm}^3$ (ortanca: 198.000 min-max: 99.000-342.000), doğumdan önceki trombosit değerleri ortalaması $218.460 \pm 53.999 /\text{mm}^3$ (ortanca: 214.500 min-max: 114.000-342.000) bulundu. Annelerin ilk başvurusunda saptanan CRP değerleri ortalaması $20.4 \pm 26.39 \text{ mg/L}$ (ortanca: 6.23 min-max: 3.08-95.00), annelerin takipleri sırasında saptanan en yüksek CRP değeri ortalaması $25.86 \pm 27.74 \text{ mg/L}$ (ortanca: 11,20 min-max: 3,08-95.00) doğumdan önceki CRP değeri ortalaması $20.88 \pm 24.31 \text{ mg/L}$ (ortanca: 9.24 min-max: 3.08-95.00) olarak bulundu [Tablo 3.3].

Tablo 3.3: gebelerin ilk başvuru, izlem ve doğumdan önce alınan lökosit, trombosit ve CRP değerleri

	İlk lökosit (/mm ³)	Pik lökosit (/mm ³)	Son lökosit (/mm ³)	İlk trombosit x10 ³ (/mm ³)	En düşük trombosit x10 ³ (/mm ³)	En son trombosit x10 ³ (/mm ³)	İlk CRP (mg/L)	Pik CRP (mg/L)	En son CRP (mg/L)
n	28	28	28	28	28	28	28	28	28
Ortalama (± standart sapma)	13440,7 (±4004,7)	15823,9 (±5486,6)	14520,7 (±5393,7)	225,250 (±63,33)	204,180 (± 55,66)	218,460 (± 53,99)	20,45 (± 26,39)	25,86 (± 27,74)	20,88 (± 24,31)
Ortanca	12750	14395	13325	213,500	198,000	214,500	6,2300	11,20	9,24
Min-Max	6370- 252,50	7660 - 31130	7580 - 31130	99 - 337	99 - 342	114 - 342	3,08- 95,00	3,08- 95,00	3,08-95,00

Gebelerde klinik koryoamniyonit olması ile takipte en yüksek lökosit değeri (p:0.01) ve doğumdan önce alınan lökosit değerleri (p:0.01) ile klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Bunun dışında klinik koryoamniyonit ile ilk başvuruda alınan lökosit değeri, uterin hassasiyet, maternal taşikardi, anormal kokulu ve bulanık renkli amniyon sıvısının varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Gebelerin hastaneye kabüllerinde ve izlemde en yükseğe ulaşan CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlamlı ilişki yokken (sırasıyla p:0,060 ve p:0,121) doğumdan önce alınan son CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında anlamlı ilişki vardı (p:0,031).

Hastanede yatışları sırasında annelerden alınan idrar kültürlerinde üç gebede polimikrobiyal, bir gebede 100.000 CFU E coli üremesi oldu. Bu gebelere antenatal antibiyotik tedavisi verildi. Gebelerden ikisinde plasenta ve zarların kültürlerinde üreme saptandı (bir hastada A grubu β hemolitik streptokok ve bir hastada maya).

Annelerin 24 (%85,7)'üne doğumdan önce antibiyotik verilmişti. Doğum öncesinde gebelere verilen antibiyotiklerin kullanım süresi ortalama 4,8 ± 3.4 gün (ortanca: 4, min-max: 0-10) idi. Antenatal dönemde annelere uygulanan antibiyotiklerin türleri ise 23 (%95,8) gebede Ampisilin-Sulbaktam ve bir gebede (%4,1) Klindamisin-Seftriakson idi. Antenatal dönemde gebelerin 20 (%71,4)'sine

steroid yapılmıştı. Antenatal steroidden sonra doğuma kadar geçen süre ortalama 14,4 $\pm$ 16,2 gün (ortanca:8 min-max: 1-72) idi. [Tablo 3.4].

Tablo 3.4: gebelerin antenatal antibiyotik ve steroid alma durumları

		n	%
Antepartum antibiyotik	YOK	4	14,3
	VAR	24	85,7
Süre	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	4,89 ($\pm$ 3,403)	
	Ortanca (min-max)	4,00 (0-10)	
	Klindamisin-Seftriakson	1	4,1
	Ampisilin-Sulbaktam	23	95,8
Antenatal Steroid	YOK	8	28,6
	VAR	20	71,4
Süre	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	14,4($\pm$ 16,2)	
	Ortanca (min-max)	8 (1-72)	

Komplikasyonların daha sık görüldüğü 32 gebelik haftasının altındaki gebeliklerin sayısı 10 (%41,6) idi. Bu gebelerin tamamına doğum öncesinde antibiyotik yapılmıştı. Bu grupta hem antenatal antibiyotik hem de steroid yapılanların sayısı sekiz (%80) idi. 32 gebelik haftasından uzun süren gebeliği olanların (n: 18, %64,2) 14 (%77,7)'üne antenatal antibiyotik yapılmıştı. Antenatal antibiyotik uygulanmayan gebe sayısı bu grupta dört (%22,2) idi. Bu grupta hem antenatal antibiyotik hem de steroid yapılanların sayısı 11 (%61,1) idi. [Tablo 3.5].

Tablo 3.5: 32. gebelik haftasına göre annelerin antenatal antibiyotik ve/veya steroid kullanma durumları

			Antenatal steroid		Toplam
			YOK	VAR	
≤32 GH	Antenatal antibiyotik	VAR	2 (%20,0)	8 (%80,0)	10 (%100,0)
>32 GH	Antenatal antibiyotik	YOK	3 (%16,7)	1 (%5,6)	4 (%22,2)
		VAR	3 (%16,7)	11 (%61,1)	14 (%77,8)

Annelerden doğum öncesinde alınan PTX3 değerleri ortalaması $10,48 \pm 7,67$ µg/L (ortanca: 7,25 min-max: 1,25-2,99) olarak ölçüldü. Bu değerler gebelik haftalarına uygun olarak belirlenen persantiller ile (**94**) karşılaştırıldığında 18 (%64.3) gebede normal sınırlarda, 10 (%35.7) gebede yüksek saptandı [Tablo 3.6a]. Klinik olarak koryoamniyonit saptanan gebelerin (n:7) dördünde (%57) maternal PTX3 düzeyi yüksek bulundu, kalan üç (%43) gebede normal sınırlar içindeydi (p:0.208) [Tablo 3.6b].

Tablo 3.6a: annelerin PTX3 düzeyleri ve gebelikteki persantillere göre değerlendirilmesi

Anne PTX3 (µg/L)	n	28
	Ortalama (±standart sapma)	10,48 (±7,66)
	Ortanca (min-max)	7,25 (1,25-29,91)
Persantile göre anne PTX3 değerleri	Normal (2,5-97,5. P)	n (%) 18(%64,3)
	Yüksek (>97,5. P)	n (%) 10 (%35,7)

Tablo 3.6b: gebelerde klinik koryoamniyonit ile PTX3 düzeyleri arasındaki ilişki

			Persantile göre maternal PTX3		Total
			Normal	Yüksek	
Klinik koryoamniyonit	Yok	n (%)	14 (%50,0)	7(% 25,0)	21 (% 75,0)
	Var	n (%)	4 (% 14,3)	3 (% 10,7)	7 (%25,0)
Toplam		n (%)	18 (64,3%)	10(35,7%)	28(100,0%)

Doğumdan sonra patolojik incelemeye uygun plasenta ve fetal zarların sayısı 8’idi. Bunlardan dördünde (%50) histopatolojik olarak koryoamniyonit saptanırken, dördü normal bulundu. Histopatolojik olarak koryoamniyonit saptanan gebelerin (n:4) hiçbirinde maternal PTX3 değeri yüksek bulunmadı, fakat normal PTX3 değeri olan annelerin (n:18) dördünde (%22,2) histopatolojik koryoamniyonit saptandı (p:0.429) [Tablo 3.7].

Tablo 3.7: histopatolojik plasenta bulguları ile maternal PTX3 değerleri arasındaki ilişki

			Maternal PTX3 değerleri		Total
			Normal	Yüksek	
Normal		n (%)	2 (%11,1)	2 (%20,0)	4 (%14,3)
Histopatolojik plasenta bulguları	Koryoamniyonit	n (%)	4 (%22,2)	0(%0,0)	4 (%14,3)
	Değerlendirilmeyen	n (%)	12 (%66,7)	8 (%80,0)	20 (%71,4)
Total		n (%)	18 (%100)	10 (%100)	28 (%100)

Maternal PTX3 değerinin gebelik süresi, EMR süresi, annelerin başvuru sırasında alınan ilk, takiplerindeki en yüksek ve doğumdan önceki lökosit ve CRP değerleri, antibiyotik alıp-alımama durumları ve antibiyotik alma süresi ile aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca anne PTX3 değeri ile bebeklerin gebelik haftası, EMR gün sayısı, EMR skoru, lökosit, trombosit, MPV, CRP1 ve CRP2 değerleri arasında istatistiksel bir anlamlı ilişki saptanmadı. Anne PTX3 değerleri ile bebeklerin erken dönem morbidite ve mortaliteleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Maternal PTX3 düzeyleri ile histopatolojik ve klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p: 0,083$ ve $0,369$). Histopatolojik inceleme yapılan gebelerin ilk başvuru ve takipleri sırasında elde edilen lökosit ve CRP değerleri ile histopatolojik koryoamniyonit pozitifliği arasında istatistiksel anlam saptanmadı ($p>0,05$). Histopatolojik inceleme yapılan gebelerin ($n:8$) klinik koryoamniyonit tanı pozitifliği arasında da istatistiksel anlam saptanmadı ($p>0.05$).

Bebeklerin doğum ağırlıkları ortalama $1858,6 \pm 751$ g (ortanca: $1875,0$ min-max: $670-3150$) idi. Bebeklerde 10 (% $33,3$)'u sezaryen (C/S) ile, 20 (% $66,7$)'si vajinal yol ile doğurtuldu. Bebeklerin 19 (% $63,3$)'u kız, 11 (% $36,7$)'i erkek idi. Bebeklerin ilk dakika Apgar (APGAR1) puanları ortalama $5,5 \pm 1,7$ (ortanca: $6,0$ min-max: $2-8$), 5. dakika Apgar (APGAR5) puanları ortalama $7,8 \pm 1,8$ (ortanca: $8,0$ min-max: $3-10$) idi. APGAR5 puanı < 7 olan bebek sayısı beş (% $16,6$) idi. APGAR5 puanı <4 olan hasta sayısı 3 (% 10), $4-7$ olanlar 6 (% 20), >7 olanlar ise 21 (% 70) idi. İlk alınan kan gazında bakılan pH değeri <7.2 olan bebeklerin sayısı 7 (% $23,3$) idi. [Tablo 3.8].

Tablo 3.8: bebeklerin doğum şekli, doğum ağırlığı, cinsiyet ve Apgar puanları

	n (%)	30 (%100)
Doğum ağırlığı (g)	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	1858,6 ($\pm$ 751)
	Ortanca (min-max)	1875,0 (670-3150)
Doğum şekli	Vajinal	10(%33,3)
	Sezaryen	20(%66,7)
Cinsiyet	Kız	19(%63,3)
	Erkek	11(%36,7)
APGAR1	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	5,5($\pm$ 1,7)
	Ortanca (min-max)	6,0(2-8)
APGAR5	Ortalama ($\pm$ standart sapma)	7,8($\pm$ 1,8)
	Ortanca (min-max)	8,0 (3-10)

Bebeklerin PTX3 düzeyleri ile pH (r:-0,461, p:0,001), APGAR1 (r:-0,507 p:0,004) ve APGAR5 (r:-0,496, p:0,005) puanları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bebeklerin MPVdeğerleri ile APGAR1 (r:-0,535 p:0,002) ve APGAR5 (r:-0,593, p:0,003) puanları arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı.

Bebeklerin EMR skoru ortalaması $7,9 \pm 6,2$ (ortanca:6,5 min-max:2-24), doğumdan hemen sonra alınan lökosit değeri ortalaması $16.135 \pm 9.108/\text{mm}^3$ (ortanca:14.335 min-max:3.450-37.080), trombosit sayısı ortalaması $247.670 \pm 100.690 /\text{mm}^3$ (ortanca:235.500 min-max:43.000-427.000) idi. İmmatür / toplam nötrofil (I/T) oranı <0.20 olan bebeklerin sayısı 20 (%66,7), $\geq 0,20$ olanların sayısı 10 (%33,3) idi. Bebeklerin ilk gün bakılan MPV değeri ortalaması $10,06 \pm 1,35\text{fL}$ (ortanca:9,90 min-max:7,80-14,40) idi. Bebeklerin servise kabülde alınan CRP (CRP1) değeri ortalaması $3,520 \pm 14,300 \text{ mg/L}$ (ortanca:0,161 min-max:0,150-

78,400) iken, ilk hafta içinde bakılan CRP (CRP2) ortalaması $7,546 \pm 23,186$ mg/L (ortanca:0,1655 min-max:0,160-118,000) idi (p:0.433) [Tablo 3.9].

Tablo 3.9: bebeklerin EMR skorları, lökosit, I/T oranı, trombosit, CRP ve PTX3 değerleri

	EMR skoru	Lökosit (/mm ³)	PLT x 10 ³ (/mm ³)	MPV (fL)	CRP1 (mg/L)	CRP2 (mg/L)	PTX3 (µg/L)	I/T (%)
n	30	30	30		30	30	30	30
Ortalama (±standart sapma)	7,96 (±6,2)	16.135,93 (±9.108,04)	247,670 (±100,690)	10,06 (±1,35)	3,520 (±14,300)	7,545 (±23,186)	8,47 (±7,89)	
Ortanca (min-max)	6,5000 (2-24)	14.335,00 (3450- 37.080)	235,500 (43-427)	9,90 (7,80- 14,40)	0,161 (0,150- 14,300)	0,1655 (0,160- 188)	6,74 (1,16- 31,94)	
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Düşük		- -	3 10,0	- -				
Normal	6 20,0	11 36,7	24 80,0	5 16,7	27 90,0	25 83,3	11 36,7	20 66,6
Yüksek	24 80,0	19 63,3	3 10,0	25 83,3	3 10,0	5 16,7	19 63,3	10 33,3

Bebeklerin kord kanı ya da ilk saatler içinde alınan plazma PTX3 değerleri ortalaması $8,47 \pm 7,89$ µg/L (ortanca: 7,89 min-max: 1,16-31,94) idi. Erken membran rüptürü skoru altı (%20) bebekte <3 iken, 24 (%80) bebekte ≥ 3 idi. Gebelik haftalarına uygun persantil değerlerine (102) göre lökosit sayısı 11 (%36,7) bebekte düşük, 19 (%63,3) bebekte normaldi. Gebelik haftalarına uygun persantil eğrisi ile değerlendirildiğinde trombosit sayıları üç (%10) bebekte düşük, 24 (%80) bebekte normal, üç bebekte de yüksek saptandı. MPV değerleri persantile göre incelendiğinde beş (%16,7) bebekte normal, 25 (%83,3) bebekte yüksek saptandı. CRP1 değeri yüksek olan (>6mg/L) olan bebek sayısı üç (%10), CRP2 değeri yüksek bebek sayısı dört (%13,3) idi. PTX3 değerleri 11 (%36,7) bebekte normal iken 19 (%63,3) bebekte yüksek saptandı [Tablo 3.9].

Bebeklerin PTX3 değerleri ile EMR skoru, lökosit ve trombosit sayıları, MPV ve CRP1 değerleri arasında korelasyon ve istatistiksel ilişki yokken, I/T oranı (r: 4,18, p: 0,022) ve CRP2 (r: 0,496 p:0, 0,05) ile anlamlı pozitif korelasyon saptandı. MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (r:-0,518, p:0,003).

Bebeklerden alınan periferik kültürlerde (kulak arkası, aksiller, umblikus çevresi, kasık ve mide sıvısından) üreme saptanan hasta sayısı sekiz (%26,7) idi. Bebeklerin periferik kültürlerinde saptanan mikroorganizmalar tablo 3.10'da verilmiştir.

Tablo 3.10: bebeklerin periferik kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar

	n	%
Üreme yok	22	73,3
A grubu streptokok	1	3,3
CONS	1	3,3
E coli	2	6,7
Maya	1	3,3
S aureus	1	3,3
S bovis	1	3,3
S epidermidis	1	3,3
Total	30	100,0

Bebeklerden ilk alınan kan kültüründe üreme saptanan bebek sayısı iki (%6,7) idi. Üreyen mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilokok (CONS) ve S aureus idi. Bu bebeklerin periferik kültürlerinde aynı bakteri üremesi saptanmıştı (p:0.64).

Bebeklerin sekizinde (%26,7)'inde izlemde klinik sepsis bulgusu saptandı. Kan kültüründe üreme saptanan hastaların sayısı iki idi. Periferik kültürlerinde üreme saptanan hastaların (n:8) üçünde (%37,5) klinik sepsis bulgusu saptanırken, periferik kültürlerinde üreme olmayan hastaların (n:22) beşinde (%22,7) klinik sepsis bulgusu saptandı. Hem periferik kültüründe hem de kan kültüründe üreme olan hastalarda (n:2) klinik sepsis bulgusu yoktu ve anneleri antenatal antibiyotik almamışlardı [Tablo 3.11].

Tablo 3.11: bebeklerin periferik / kan kültürlerinde üreme ile klinik sepsis ilişkisi

		Periferik kültürde üreme		Kan kültüründe üreme	
		Yok	Var	Yok	Var
Klinik sepsis bulgusu	YOK n (%)	17 (%77,3)	5(%62,5)	20 (%71,4)	2 (%100,0)
	VAR n (%)	5(%22,7)	3(%37,5)	8(%28,6)	0(%0,0)
Total	n (%)	22(%100)	8(%100)	28(%100)	2(%100)
p		0.643		1,000	

Klinik sepsis bulgusu olan bebeklerin (n:8) hepsinin annelerine antenatal dönemde antibiyotik uygulanmıştı. Bebeklerin ilk alınan PTX3 değerleri ile bebeklerdeki kültür (+) sepsis, klinik sepsis, kan kültürü ve periferik kültürlerinde üreme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Bebeklerin izleminde tespit edilen RDS, sürfaktan uygulama gereksinimi, konjenital pnömoni, IVK ve evreleri, PVL, NEK ve evreleri, prematüre retinopatisi (ROP) ve evreleri ve BPD sıklıkları tablo 3.12'de verilmiştir.

Tablo 3.12: bebeklerin erken dönem morbidite ve mortalite sıklıkları

		RDS	Pnömoni	Süpfaktan	IVK	PVL	NEK	ROP	BPD	Mortalite
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	YOK	17(56,7)	22(73,3)	17(56,7)	22(73,3)	27(90)	25(83,3)	25(83,3)	26(86,7)	4 (13,3)
	VAR	13(43,3)	8(26,7)	13(43,3)	8(26,7)	3(10)	5(16,7)	5(16,7)	4(13,3)	26(86,7)
Evre/uygulama tekrarı	0			17(56,7)	22(73,3)		25(83,3)	25(83,3)		
	1			5(16,7)	3(10,0)		4(13,3)	4(13,3)		
	2			7(23,3)	2(6,7)		1(3,3)	1(3,3)		
	3			1(3,3)	2(6,7)		-	-		
	4				1(3,3)			-		
	5							-		

Çalışmamızda bebeklerin PTX3 düzeyleri ile bebeklerin gebelik haftaları ($r:-0,443$ $p:0,014$) ve doğum ağırlıkları ($r:-0,411$, $p:0,024$) arasında anlamlı negatif bir korelasyon vardı. Bebeklerin yenidoğan bakım ünitesinde kalış süreleri ile PTX3 değerleri arasında ($r:0,406$, $p:0,026$) pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Eksitus olan bebeklerin PTX3 değerleri ($16,28 \pm 11,94$), hayatta kalan bebeklerinkine ($7,26 \pm 6,60$) göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,099$).

Anne ve bebek PTX3 değerleri ve ayrıca bebeklerin MPV değerleri ile bebeklerde klinik ve kültür (+) erken sepsis, RDS, süpfaktan gereksinimi, NEK, PVL, ROP, BPD gibi kısa dönem morbiditeler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Fakat IVK gelişen bebeklerin ortalama PTX3 değeri ($15,45 \pm 11,67$) ile IVK gelişmeyenlerin ortalama değeri ($5,93 \pm 3,88$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı vardı ($p:0,049$).

Annelerin PTX3 değerleri ile bebeklerin PTX3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eksitus olan bebeklerin PTX3 değerleri, hayatta kalan bebeklerinkine göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,099$). Bebeklerin PTX3 değerleri ile yoğun bakım ünitesinde kalış

süreleri arasında ($r:0,406$, $p:0,026$) anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, toplam hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel anlam saptanmadı.

Bebeklerin MPV değerleri ile erken morbiditeler, yoğun bakım ünitesi ve hastanede toplam kalış süreleri arasında da anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Eksitus olan bebeklerin MPV değerleri ($11,90\pm2,06$), hayatta kalan bebeklerinkine ($9,78\pm0,99$) göre yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0,038$).

V. TARTIŞMA

Erken membran rüptürü preterm doğumun ve intraamniyotik enfeksiyonun en önemli nedenidir. Çoğu olguda klinik bulgu vermediği için latent kalan intraamniyotik enfeksiyonlar hem maternal hem fetal morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan EMR bu nedenle önemlidir. Klinik bulgu veren koryoamniyonitlerin tanısı için kullanılan parametreler her gebede pozitif olmadığı gibi, doğumdan sonra histopatolojik olarak ispatlanmış koryoamniyoniti olan her gebede de klinik koryoamniyonit saptanmamaktadır. İntraamniyotik enfeksiyona rağmen asemptomatik kalan gebelikler genelde doğuma kadar uzun süren bir latent perioda sahiptir. Bu da maternal ve fetal komplikasyonları artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da histopatolojik koryoamniyonit tanısı alan gebelerin klinik koryoamniyonit tanı pozitifliği arasında istatistiksel anlam saptanmadı. Klinik koryoamniyonitli gebelerde uterin hassasiyet lökosit değerleri (başvuruda, en yüksek ve doğumdan önce) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, maternal taşikardi, kirli ve kötü kokulu vajinal akıntı ile klinik koryoamniyonit arasında ilişki saptanmadı.

Literatürde intrauterin enfeksiyonun varlığını gösterebilmek için maternal / fetal / amnion sıvısından çeşitli parametreler çalışılmıştır. Histopatolojik olarak gösterilmiş olan koryoamniyonitin varlığı intraamniyotik enfeksiyonun halen altın tanı yöntemi olarak kullanılmakla birlikte; her histopatolojik koryoamniyonitli gebede klinik bulgu olmaması nedeniyle, EMR'li gebelerde amnion sıvısından hücre sayımı, glukoz ve protein düzeyi, gram boyama, mikrobiyolojik kültür, maternal kan ve amnion sıvısından

sitokinler (CRP, prokalsitonin, neopterin, resistin, IL-6, IL-1 β , IL-1 α , IL-8, TNF α ve interferon) ve çeşitli moleküller çalışılmaya başlanmıştır (10,14). Burada karşılaşılan ilk sorun amnion sıvısının elde edilmesidir. Transservikal elde edilenlerde bulaş riski yüksektir, transabdominal yolla elde edilenlerde ise erken doğum eylemi riski vardır. Ayrıca bu testlerin histopatolojik koryoamniyonit tespitindeki gücü değişkendir, örneğin CRP ve resistin yeterli derecede güçlü sonuç vermemiştir. Maternal kandan ölçülen CRP düzeylerinin klinik ve histopatolojik koryoamniyonit tanısında önemli olduğunu savunan otörler olmakla birlikte metaanalizlerde bu fikir dışlanmıştır (17,21). Bizim çalışmamızda gebelerden ilk başvuruda alınan ve izlemde en yüksek değerine ulaşan CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında ilişki yokken, doğumdan önce alınan son CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında anlamlı ilişki vardı.

Doğal immünitenin anahtar komponenti olan PTX3 vaskülit, myokard enfarktüsü ve sepsis gibi hastalıklarda arttığı gösterilmiş akut faz reaktanıdır. Ayrıca yüksek düzeylerinin kadın infertilitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (94). Gebeliklerde gestasyonel hafta ile orantılı olarak anne plazmasında arttığı gösterilmiştir (37,94). Salgılanması için IL-1 β ve TNF α uyarısı her zaman gerekli değildir ve diğer kısa PTX'ler gibi karaciğerde yapılmaz. Nötrofil granüllerinde hazır olarak bulunduğu için sitokin uyarısı ile periferik dokudan salgılanır. Ayrıca herhangi bir şekilde hasar görmüş pek çok farklı doku hücresi tarafından da yapılabilir. Gebelikte gestasyonel yaşla birlikte artış gösteren PTX3'ün maternal kan düzeyleri intraamniyotik enfeksiyondan çok preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur (39). Bizim çalışmamızda preterm doğum yapan annelerin kan PTX3 düzeyleri ile gestasyonel yaşları arasında negatif bir korelasyon varsa da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer olarak EMR süresi ile de ilişkisi yoktu. Bunun nedeni annelerin ilk başvuruları sırasında PTX3 düzeylerini ölçmemiş olmamız ve takipleri sırasında gebelerin antibiyoterapi almaları olabilir. Antenatal antibiyoterapi süresi ile anne PTX3 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olsa da istatistiksel anlamlı değildi (r:-0,08 p: 0,970).

Günümüzde güncel bir yaklaşım olarak amniyotik sıvıdan ölçülen PTX3 değerlerinin intraamniyotik enfeksiyon tanısında kullanılabileceği savunulmaktadır (36,37). Fakat, amnion sıvısındaki yüksek PTX3'ün kaynağı net değildir. Hem fetal zarlardan (amnion

epiteli ve koryonik mezoderm) hem de fetüsün kendi uyarılmış doğal bağışıklık sisteminden kaynaklanıyor olabilir (37). Çalışmamızda ölçülen maternal PTX3 değerleri ile bebeklerin PTX3 değerleri arasında pozitif bir korelasyon olsa da istatistiksel anlamlı değildi (r:0,171, p: 0,367). Annelerin PTX3 düzeyleri ile histopatolojik ve klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlam saptanmadı (p: 0,083 ve 0,369). Ayrıca histopatolojik olarak koryoamniyonit tanısı almış dört gebenin hiçbirinde maternal PTX3 değeri gebelik haftasına göre yüksek bulunmadı. Çalışmamızda annelerin ilk başvuruları sırasında alınan enfeksiyon markerlarından koryoamniyonit tanısında kullanılan lökosit sayısının ($>15.000/\text{mm}^3$) ilk ve en yüksek değerleri ile PTX3 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon yokken, doğumdan önceki lökosit sayıları ile istatistiksel anlama ulaşamayan bir pozitif korelasyon (r:0,354, p:0,055) vardı.

Çalışmamızda amnion sıvısından bir örnekleme yapılamamış olsa da fetüs tarafından yutulan amnion sıvısının incelenmesi, fetüsün bulunduğu ortam hakkında bilgi verebilir (1). Her ne kadar mide sıvısındaki lökositlerin maternal kaynaklı olabileceği düşünülse de (12) mide içeriğindeki bakteri ve lökositler intraamniyotik bakteriyel invazyonu ve oluşan maternal-fetal immün cevabı gösterebilir. Bizim çalışmamızda mide içeriğinde lökosit saptanan bebek sayısı 17 (%56,7) idi. Klinik koryoamniyonit tanısı alan annelerin (n:7) tamamının bebeklerinde, histopatolojik koryoamniyonit saptananların (n:4) üçünün (%75) bebeklerinde mide sıvısında lökosit saptandı. Bebeklerin ve annelerinin PTX3 değerleri ile mide sıvısında lökosit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0,798 ve 0,675).

İntraamniyotik enfeksiyonlar preterm doğumların ve prematürelikle ilişkili neonatal morbidite ve mortalitenin sıklığını artırmaktadır. Asendan yol ile önce koryo-desidual alana oradan da koryo-amniotik alana ve amniyon içine invaze olan bakterilere karşı oluşan inflamatuvar cevap pek çok lokal ve sistemik sitokin salınımına neden olur (10). Amnion sıvısında ve maternal kanda yükselen bu sitokinler doğum eylemini başlattıkları gibi, fetal-neonatal morbidite ve mortalite risklerine de katkıda bulunurlar. Bakteriyel invazyon ile karşılaşan fetüsün doğal immün sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan FIRS'ın varlığı kısa ve uzun dönemde kötü prognoz göstergesidir. "FIRS" tespitinde kord kanında artan IL-6, IL-1 β ve TNF α düzeylerinin anlamlı olduğu saptanmıştır (10).

Fakat FIRS tanısı için kullanılan gerçek tanı yöntemi histopatolojik olarak funisit/koryonik vaskülitin gösterilmesidir. FIRS tablosunda salınan sitokinlerden özellikle kord kanından ölçülen IL-6 kısa dönem kötü sonuçlar ile yakından ilişkili bulunmuştur.

Literatürde koryoamniyonit (klinik-histopatolojik) olan gebelerde amnion sıvısı ve anneden ölçülen bazı sitokinlerin bebeklerdeki kısa ve uzun dönem sonuçlarla ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda annelerin doğum öncesi PTX3 değerleri ve bebeklerin PTX3 değerleri ile bebeklerde APGAR1 ve APGAR5 skorları, pH, klinik ve kültür (+) sepsis, RDS, sürfaktan gereksinimi, NEK, IVK, PVL, BPD, ROP ve hastanede kalış süresi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı.

Fakat bebek PTX3 değerleri ile APGAR1 ($r:-0,507$, $p:0,004$), APGAR5 ($r:-0,496$, $p:0,005$) ve pH ($r:-0,461$, $p: 0,010$) arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı. PTX3, perinatal asfiksida oluşan hipo- hipertansiyon, myokardiyal disfonksiyon ve artan hücre yıkımı nedeniyle artıyor olabilir.

Antenatal streoidlerin koryoamniyonitli annelerde herhangi bir risk artışına neden olmadan neonatal morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda annelerin 22 (%73,3)'sine antenatal streoid, 26 (%86,7)'sine da antenatal antibiyotik kullanılmıştı. <32gh gebeliklerin tamamında (n:12) antenatal antibiyotik ve steroid kullanılmıştı. >32gh gebeliklerde ise (n:18) 11 (%61,1)'inde antenatal antibiyotik hem streoid kullanılmıştı. Histopatolojik koryoamniyonit saptananların tamamına (n:4), klinik koryoamniyonit saptananların (n:7) beşine (%71,4) antenatal streoid yapılmıştı. Çalışmamızda hastaların antenatal steroid alıp almamasının RDS, sürfaktan gereksinimi, IVK, NEK, BPD gibi morbiditeler ve mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda bebeklerin PTX3 değerleri ile yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu pozitif korelasyon bebeklerin düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşları ile açıklanabilir. Çünkü bebeklerin doğum ağırlıkları ve gestasyonel yaşları ile PTX3 değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Gebelik haftası

ve doğum ağırlığı düşük bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha uzun süre tedavi almak zorunda kalmaktadırlar.

Artmış MPV değerlerinin pek çok hastalığın prognostik göstergesi olarak kullanılabileceği savunulmaktadır. Bizim çalışmamızda bebeklerin trombosit sayıları ile MPV değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($r:-0,518$, $p:0,003$). Bebeklerin MPV değerleri ile APGAR1 ve APGAR5 skorları arasında saptanan negatif korelasyon asfiksidede artmış trombosit tüketimi ile açıklanabilir. Ayrıca eksitus olan bebeklerin MPV değerlerinin hayatta kalan bebeklerinkine göre anlamlı olarak yüksek olmasını da benzer şekilde artmış trombosit yıkımı ile açıklamak mümkündür.

Çalışmamızda hem bebeklerin hem de annelerinin PTX3 değerleri ile bebeklerde klinik ve/veya kültür (+) erken sepsis, RDS, sürfaktan gereksinimi, NEK, PVL, ROP, BPD gibi kısa dönem morbiditelerin varlığı açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Fakat IVK gelişen bebeklerin ortalama PTX3 değeri ($15,45 \pm 11,67$) ile IVK gelişmeyenlerin ortalama değeri ($5,93 \pm 3,88$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı vardı ($p:0,049$).

Özetle, çalışmamızda EMR'li annelerde doğumdan önce alınan PTX3 değeri klinik ve/veya histopatolojik koryoamniyonit saptananlardan farklı değildi. Ayrıca maternal PTX3 değerleri ile bebeklerin erken dönem mortalite ve morbidite sonuçları arasında bir ilişki yoktu. Bebeklerin yüksek PTX3 değerleri, düşük APGAR1 ve APGAR5 puanları, erken dönem morbiditelerinden IVK gelişme riski ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde daha uzun süreli kalma gereksinimi ile ilişkili bulundu. Benzer şekilde artmış MPV değerleri de düşük APGAR1 ve APGAR5 ile ilişkili idi. Ayrıca eksitus olan bebeklerdeki MPV değerleri yaşayanlarınkine oranla daha yüksek idi.

VI. SONUÇLAR

1. Gebelerde klinik koryoamniyonit tanısı ile takipte en yüksek lökosit değeri, doğumdan önce alınan lökosit değerleri ve uterin hassasiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Klinik koryoamniyonit ile ilk başvurudaki lökosit değeri, maternal taşikardi, anormal koku ve bulanık renkli amniyon sıvısının varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı.

2. Gebelerin hastaneye kabüllerinde ölçülen ve izlemde en yükseğe ulaşan CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlamlı ilişki yokken, doğumdan önce alınan CRP değerleri ile klinik koryoamniyonit arasında anlamlı ilişki vardı.

3. Annelerden doğum öncesinde alınan PTX3 değerleri gebelik haftalarına uygun olarak belirlenen persantiller ile karşılaştırıldığında %64.3 gebede normal sınırlarda, %35.7 gebede yüksek saptandı.

4. Histopatolojik inceleme yapılan gebelerin klinik koryoamniyonit tanı pozitifliği arasında istatistiksel anlam saptanmadı. Histopatolojik olarak koryoamniyonit saptanan gebelerin hiçbirinde maternal PTX3 değeri yüksek bulunmadı. Normal PTX3 değeri olan annelerin %22,2'sinde histopatolojik

koryoamniyonit saptandı. Maternal PTX3 düzeyleri ile histopatolojik ve klinik koryoamniyonit arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

5. Maternal PTX3 değerleri ile gebelik süresi, EMR süresi, annelerin başvuru sırasında alınan ilk, takiplerindeki en yüksek ve doğumdan önceki lökosit ve CRP değerleri, antibiyotik alıp-almama durumları ve süresi ile aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.. Ayrıca maternal PTX3 değeri ile bebeklerin gebelik haftası, EMR gün sayısı, EMR skoru, lökosit, trombosit, MPV, CRP1 ve CRP2 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Anne PTX3 değerleri ile bebeklerin erken dönem morbidite ve mortaliteleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

6. Bebeklerin PTX3 düzeyleri ile pH, APGAR1 ve APGAR5 puanları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bebeklerin MPVdeğerleri ile APGAR1 ve APGAR5 puanları arasında negatif anlamlı bir korelasyon vardı.

7. Bebeklerin PTX3 değerleri ile EMR skoru, lökosit ve trombosit sayıları, MPV ve CRP1 değerleri arasında korelasyon ve istatistiksel ilişki yokken, I/T oranı ve CRP2 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. MPV ile trombosit sayısı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı.

8. Bebeklerin ilk alınan PTX3 değerleri ile bebeklerdeki kültür (+) sepsis, klinik sepsis, kan kültürü ve periferik kültürlerinde üreme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

9. Bebeklerin PTX3 düzeyleri ile gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları arasında negatif bir korelasyon vardı. Bebeklerin yenidoğan bakım ünitesinde kalış süreleri ile PTX3 değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptandı. Eksitus olan bebeklerin PTX3 değerleri hayatta kalan bebeklerinkine göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

10. Anne ve bebek PTX3 değerleri ve ayrıca bebeklerin MPV değerleri ile bebeklerde klinik ve kültür (+) erken sepsis, RDS, sürfaktan gereksinimi, NEK, PVL, ROP, BPD gibi kısa dönem morbiditeler arasında istatistiksel anlamlı farklılık

bulunmadı. Fakat ortalama PTX3 değerleri, IVK gelişen ve gelişmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi.

11. Annelerin PTX3 değerleri ile bebeklerin PTX3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eksitus olan bebeklerin PTX3 değerleri, hayatta kalan bebeklerinkine göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bebeklerin PTX3 değerleri ile yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, toplam hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel anlam saptanmadı.

12. Bebeklerin MPV değerleri ile düşük Apgar skorları dışında erken morbiditeler, yoğun bakım ünitesi ve hastanede toplam kalış süreleri arasında da anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. Eksitus olan bebeklerin MPV değerleri hayatta kalan bebeklerinkine göre yüksek idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

VII. KAYNAKLAR

1. Öztürk MA. Enfeksiyon hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G (eds), Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji (2. baskı). Alp Ofset, Ankara 2004, pp. 354-383.
2. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2006;73:659-64.
3. Vedovato S, Zanardo V.[Chorioamnionitis and inflammatory disease in the premature newborn infant].Minerva Pediatr. 2010;62 (3 Suppl 1):155-6.
4. Altuncu E, Akman İ, Kotiloğlu E, et al. The relationship of placental histology to pregnancy and neonatal characteristics in preterm infants. J Turkish-German Gynecol Assoc, 2008;9;1-7
5. Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. Placenta. 2006 ;27:1037-51.
6. Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;141:3-9.
7. Blackmore CA, Savitz DA, Edwards LJ, Harlow SD, Bowes WA Jr. Racial differences in the patterns of preterm delivery in central North Carolina, USA. Paediatr Perinat Epidemiol. 1995;9:281-95.

8. Strevens H, Allen K, Thornton JG. Management of premature prelabor rupture of the membranes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:123-9.
9. Jazayeri A. Premature rupture of membranes. Medscape reference. [Internet] 2011 Mar 25. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/261137-overview>
10. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology.* 2011;99:177-87.
11. Franzcog EP. Managing PROM and PPRM. *Obstet and Gynecol.* 2006;8:35-38
12. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Disease of the newborn.* (8th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004, pp.551-577.
13. Thaxton JE, Nevers TA, Sharma S. TLR-mediated preterm birth in response to pathogenic agents. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010. pii: 378472
14. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, et al. Relationship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *J Perinatol.* 1999 19:407-12
15. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K, Kimura T. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol.* 2000;47:185-96.
16. Shimoya K, Matsuzaki N, Taniguchi T, Okada T, Saji F, Murata Y. Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;57:153-9.
17. Genc MR, Ford CE. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 ;22:116-21.
18. Tasci Y, Dilbaz B, Uzmez Onal B, et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 ;128:34-9.
19. Kacerovsky M, Drahosova M, Hornychova H, et al. Value of amniotic fluid interleukin-8 for the prediction of histological chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30:733-8.

20. Greksova K, Parrak V, Chovancova D et al. Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein in diagnostics of intrauterine infection and preterm delivery. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110:623-6.
21. Trochez-Martinez RD, Smith P, Lamont RF. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG*. 2007;114:796-801.
22. Kusanovic JP, Romero R, Mazaki-Tovi S, Resistin in amniotic fluid and its association with intra-amniotic infection and inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:902-16.
23. van de Laar R, van der Ham DP, Oei SG, Willekes C, Weiner CP, Mol BW. Accuracy of C-reactive protein determination in predicting chorioamnionitis and neonatal infection in pregnant women with premature rupture of membranes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147:124-9.
24. Taghavi S, Melli MS, Barband A, Atashkhoui S, Sheikhvatan M. Neonatal C-reactive protein value in prediction of outcome of preterm premature rupture of membranes: comparison of singleton and twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 ;35:694-8.
25. Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Deligeoroglou E, Creatsas G. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1205:118-22.
26. Houben ML, Nikkels PG, van Bleek GM, et al The association between intrauterine inflammation and spontaneous vaginal delivery at term: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2009 10;4:e6572
27. Salafia CM, Popek EJ Inflammatory and vascular placental pathology. In: Hiscock T (eds). *Gynecology and Obstetrics on CD-ROM*. 2004 version. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2003.
28. Mestan K, Yu Y, Matoba N, et al. Placental inflammatory response is associated with poor neonatal growth: preterm birth cohort study. *Pediatrics*. 2010 ;125:e891-8.

29. Rovira N, Alarcon A, Iriando M, et al. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2011 ;87:253-7.
30. Murthy V, Kennea NL. Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 21:479-89.
31. de Vries LS. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol.* 2009 ;66:127-9.
32. Chau V, Poskitt KJ, McFadden DE, et al. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol.* 2009 ;66:155-64.
33. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 ;201:587.e1-8.
34. McElrath TF, Allred EN, Boggess KA et al. Maternal antenatal complications and the risk of neonatal cerebral white matter damage and later cerebral palsy in children born at an extremely low gestational age. *Am J Epidemiol.* 2009 ;170:819-28.
35. Sato M, Nishimaki S, An H, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor-I in preterm infants with chorioamnionitis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 ;35:252-7.
36. Kacerovsky M, Tosner J, Drahosova M, Hornychova H, Andrys C. Pentraxin 3 in amniotic fluid as a marker of intra-amniotic inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108:203-6.
37. Cruciani L, Romero R, Vaisbuch E, et al. Pentraxin 3 in amniotic fluid: a novel association with intra-amniotic infection and inflammation. *J Perinat Med.* 2010;38:161-71.
38. Kaess BM, Vasan RS. Heart failure: Pentraxin 3-a marker of diastolic dysfunction and HF? *Nat Rev Cardiol.* 2011;8: 246-247.
39. Assi F, Fruscio R, Bonardi C, et al. Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery. *BJOG.* 2007;114:143-7.

40. Kravitz MS, Shoenfeld Y. Autoimmunity to protective molecules: is it the perpetuum mobile (vicious cycle) of autoimmune rheumatic diseases? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:481-90
41. Watterberg KL, Scott SM, Naeye RL. Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1997; 99:E6.
42. Lee J, Oh KJ, Yang HJ, Park JS, Romero R, Yoon BH: The importance of intra-amniotic inflammation in the subsequent development of atypical chronic lung disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 917–923.
43. May M, Marx A, Seidenspinner S, Speer CP. Apoptosis and proliferation in lungs of human fetuses exposed to chorioamnionitis. *Histopathology* 2004; 45: 283–290.
44. Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 173–177.
45. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube J, Von Dadelszen P, Lee SK.: Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 708–713.
46. Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, Hanatani K, Fukazawa Y, Kobayashi K, Fujimoto S. Necrotizing funisitis: clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1402–1407.
47. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002; 140: 171–176.
48. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'Shea TM, Paneth N. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. The ELGAN study. *Pediatr Res* 2010; 67: 95–101.

49. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 25–29.
50. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz G. Chorioamnionitis and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 387–392.
51. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Bracci R. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101–104.
52. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290: 2677–2684.
53. De Vries LS. Effect of chorioamnionitis on brain development and injury in premature newborns. *Ann Neurol* 2009; 66: 127–129.
54. Stolp HB, Dziegielewska KM. Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35: 132–146.
55. Leviton A, Dammann O: Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage. *Pediatr Res* 2004; 55: 541–545.
56. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, Hallman M. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res* 2006; 59: 478–483.
57. Tauscher MK, Berg D, Brockmann M, Seidenspinner S, Speer CP, Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate* 2003; 83: 166–170.
58. Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 172–177.
59. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1094–1099.

60. Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.
61. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2143–2151.
62. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 333–336.
63. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32- week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1020–1024.
64. Kent A, Lomas F, Hurron E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 186–190.
65. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease - what does it mean? *Thromb Res.* 2007;120:11-3.
66. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract.* 2005;59:981-2.
67. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Atherosclerosis.* 2009;206:292-7.
68. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets.* 2009 ;20:277-81.
69. Bozkurt N, Yilmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoğlu O. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 ;22:51-4.
70. Gioia S, Piazzè J, Anceschi MM, et al. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. *Platelets.* 2007;18:284-8.

71. Van der Lelie J, Von dem Borne AK. Increased mean platelet volume in septicaemia. *J Clin Pathol*. 1983;36:693-6.
72. Bozan İH. Yenidoğan sepsisi tanısında trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinin önemi. Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul 2007.
73. Bowles KM, Cooke LJ, Richards EM, Baglin TP. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*. 2005 ;27:370-3.
74. Canpolat FE, Yurdakök M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*. 2009 ;51:314-6.
75. Charles AJ, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology; Fifth Edition. Garland Science. New York 2001.
76. Kaiser GE. BIOL 230 Lecture E-Text. Unit 4. [Internet]. Available from: <http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit4/index.html>
77. Bruce A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts M, Walters P. Molecular Biology of the Cell; Fourth Edition. New York Garland Science 2002.
78. Jeong E, Lee JY. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors. *Yonsei Med J*. 2011 1;52:379-92.
79. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 ;125:985-92
80. Ablij H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med*. 2002;13:412.
81. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol*. 2008;28:1-13.
82. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 2009 ;39:38-54.
83. Manfredi AA, Rovere-Querini P, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:538-44.

84. Peisajovich A, Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive Protein at the Interface Between Innate Immunity, Inflammation: CRP Structure & Expression. Posted: 07/21/2008. [Internet]. Available from: [http:// www.medscape.com/viewarticle/ 575924_print](http://www.medscape.com/viewarticle/575924_print).
85. Agrawal A, Shrive AK, Greenhough TJ, Volanakis JE. Topology and structure of the C1q-binding site on C-reactive protein. *J Immunol*. 2001 15;166:3998-4004.
86. Reid MS, Blobel CP. Apexin, an acrosomal pentaxin. *J Biol Chem*. 1994 23;269:32615-20.
87. Hossain MA, Russell JC, O'Brien R, Laterra J. Neuronal pentraxin 1: a novel mediator of hypoxic-ischemic injury in neonatal brain. *J Neurosci*. 2004;24:4187-96.
88. Bottazzi B, Garlanda C, Salvatori G, Jeannin P, Manfredi A, Mantovani A. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 2006 ;18:10-5.
89. Mauri T, Bellani G, Patroniti N, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. *Intensive Care Med*. 2010 ;36:621-9.
90. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001 ;29:1404-7.
91. Sprong T, Peri G, Neeleman C, et al. Pentraxin 3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock*. 2009 ;31:28-32.
92. Hill AL, Lowes DA, Webster NR, Sheth CC, Gow NA, Galley HF. Regulation of pentraxin-3 by antioxidants. *Br J Anaesth*. 2009 ;103:833-9.
93. Inforzato A, Jaillon S, Moalli F, et al. The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodelling. *Tissue Antigens*. 2011;77:271-82.
94. Larsson A, Palm M, Helmersson J, Axelsson O. Pentraxin 3 values during normal pregnancy. *Inflammation*. 2010 (in press)

95. Garlanda C, Maina V, Cotena A, Moalli F. The soluble pattern recognition receptor pentraxin-3 in innate immunity, inflammation and fertility. *J Reprod Immunol.* 2009;83:128-33.
96. Inforzato A, Jaillon S, Moalli F, et al. The long pentraxin PTX3 at the crossroads between innate immunity and tissue remodelling. *Tissue Antigens.* 2011;77:271-82.
97. Garlanda C, Bottazzi B, Moalli F, et al. Pentraxins and Atherosclerosis: The Role of PTX3. *Curr Pharm Des.* 2011;17:38-46.
98. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX3. *Cell Tissue Res.* 2011 ;343:237-49.
99. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 14;7:70.
100. Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;227:9-18.
101. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: reference ranges for neonates. *Semin Perinatol.* 2009;33:3-11.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa Ali AKIN'a ait “ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRLÜ ANNE BEBEKLERİNDE PENTRAKSİN 3 VE ORTALAMA TROMBOSİT VOLÜMÜ DÜZEYLERİNİN ERKEN DÖNEM KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ” adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 12, 05, 2011

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK

Üye: Doç. Dr. Tamer GÜNEŞ (Danışman)

Üye: Prof. Dr. Selim KURTOĞLU

Üye: Prof. Dr. M. Adnan ÖZTÜRK

Üye: Prof Dr. Mustafa Başbuğ