

La rupture prématurée des membranes : Intérêt de la CRP dans la prédiction de l'infection materno-fœtale

[Premature rupture of membranes: CRP in predicting maternal-fetal infection]

Fatima Elhassouni¹, Malika Mguil², Fatima Zahra Belkouchi¹, Nour Mekaoui³, and Amrani Sabah⁴

¹Service de gynécologie obstétrique de cancérologie et de grossesse à haut risque, Maternité souissi, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

²Department de sciences fondamentales, Faculté de médecine dentaire, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

³Laboratoire de biostatistiques d'épidémiologie et de recherche clinique, Service des urgences médicales pédiatriques, Hôpital d'enfants, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

⁴Service des urgences de la Maternité Souissi, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

Copyright © 2020 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Introduction:* Premature rupture of membranes represents a major infectious risk for the mother and the fetus; it constitutes a risk factor for chorioamnionitis, puerperal and neonatal sepsis. Reactive protein C is a biological marker widely used in the detection of maternal and fetal infections, in particular in the early diagnosis of chorioamnionitis. The aim of this study is to assess the role of CRP in the diagnosis of chorioamnionitis, and to correlate it with the prediction of neonatal infection and thus review the arguments concerning its usefulness. *Materials and methods:* This is a retrospective study of patients collected from the Kangaroo unit at the Souissi maternity hospital in Rabat between March 2018 and October 2018, including all parturients having delivered vaginally to an asymptomatic newborn in a premature rupture of membranes context. Clinical and biological monitoring, in particular with reactive protein C in mothers and newborns, was carried out. *Results:* 238 patients were admitted to the kangaroo service for delivery in premature rupture of the membranes context. In the positive maternal CRP group, 8 women had clinical chorioamnionitis, while no case of clinical chorioamnionitis was recorded in the negative CRP group. In the positive neonatal CRP group, all mothers had a positive CRP while in the neonatal negative CRP group 37.6% of the women had a positive CRP with a $P < 0.001$. *Conclusion:* Our study suggests that a high rate of maternal CRP before childbirth is a good predictor of chorioamnionitis and neonatal infection.

KEYWORDS: Maternal-fetal infection, chorioamnionitis, CRP, septicemia, premature rupture of the membranes.

RESUME: *Introduction:* La rupture prématurée des membranes représente un risque infectieux majeur aussi bien pour la parturiente que pour le fœtus, elle constitue un facteur de risque de chorioamniotite, de septicémie puerpérale et néonatale. La protéine C réactive est un marqueur biologique largement utilisé dans la détection des infections maternofoetales, en particulier dans le diagnostic précoce de la chorioamniotite en l'absence de signes cliniques d'infection. L'objectif de cette étude est d'évaluer le rôle de la CRP maternelle dans le diagnostic de chorioamniotite, et de la corréler à la prédiction de l'infection néonatale et revoir ainsi les arguments concernant son utilité. *Matériels et méthodes:* Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patientes colligées à l'unité Kangourou à la maternité Souissi de Rabat entre mars 2018 et octobre 2018 incluant toutes les parturiente ayant accouché par voie basse d'un nouveau-né asymptomatique dans un contexte de RPM. Une surveillance clinique et biologique notamment par la protéine C réactive de la maman et du nouveau-né a été effectuée. *Résultats:* 238 patientes ont été admises au service de kangourou pour accouchement dans un contexte de rupture prématurée des membranes. Dans le groupe de CRP maternelle positive, 8 femmes avaient une chorioamniotite clinique, tandis qu'aucun cas de chorioamniotite clinique n'a été enregistré dans le groupe CRP négative. Le groupe de CRP néonatale positive,

toutes les mamans avaient une CRP positive tandis que dans le groupe de CRP néonatale négative 37,6% des femmes avaient une CRP positive avec un $P < 0.001$. *Conclusion*: Notre étude suggère qu'un taux élevé de CRP maternelle avant l'accouchement est un bon prédicteur de chorioamniotite et d'infection néonatale.

MOTS-CLEFS: Infection materno-fœtale, chorioamniotite, CRP, septicémie, rupture prématuré des membranes.

1 INTRODUCTION

La rupture prématurée des membranes (RPM) touche 5 à 10 % des grossesses [1]; elle est définie par la rupture spontanée des membranes au-delà de 28 semaines d'aménorrhée (SA) avant le début de travail [2]. Cette situation représente un risque infectieux majeur aussi bien pour la parturiente que pour le fœtus [3], elle constitue un facteur de risque de chorioamniotite, de septicémie puerpérale et néonatale [4-5]

La protéine C réactive (CRP) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation [6] qui existe dans le plasma à un taux inférieur à 5-10 mg/l [7]. Après une inflammation tissulaire ou une infection [8]; son taux peut augmenter et être mesuré facilement par la méthode néphélométrique ou ELISA [9]. La CRP s'élève dans les 4 à 6 heures suivant le déclenchement de la réponse inflammatoire, double chaque 8h pour atteindre un seuil max après 35 à 60 h [10].

En obstétrique, malgré les rapports contradictoires des avantages de la CRP, elle était largement utilisée en particulier dans le diagnostic précoce de la chorioamniotite en l'absence de signes cliniques d'infection [11].

L'objectif de cette étude est d'évaluer le rôle de la CRP maternelle dans le diagnostic de chorioamniotite, et de la corrélérer à la prédiction de l'infection néonatale et revoir ainsi les arguments concernant son utilité.

2 MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 238 cas colligés à l'unité Kangourou à la maternité Souissi de Rabat entre mars 2018 et octobre 2018.

Nous avons inclus toute parturiente ayant accouché par voie basse d'un nouveau-né asymptomatique dans un contexte de RPM.

Ont été écartés de l'étude toute parturiente ayant accouché par césarienne, toute grossesse à risque et tout nouveau-né symptomatique ou ayant une pathologie métabolique ou une anomalie morphologique. Tout nouveau-né symptomatique était adressé directement au service de néonatalogie

Toutes les parturientes de notre étude ont été hospitalisées et ont été surveillées devant des critères cliniques précoces de chorioamniotite; selon une surveillance des constantes cliniques, du liquide amniotique et des constantes biologiques (CRP et globules blancs (GB)).

La RPM a été confirmée cliniquement par un examen au spéculum. La durée de la RPM en heures a été notée. Un test de CRP sérique maternel a été effectué pour toutes les patientes, ainsi qu'un taux de globules blancs. Chaque nouveau-né a bénéficié d'un dosage de la CRP systématiquement à la naissance 24h après l'accouchement. Toute CRP inférieure à 20 mg/dl pour le nouveau-né [12] et à inférieure à 6 mg/dl pour la parturiente [13] a été considérée négative (norme standard du laboratoire).

Le diagnostic de chorioamniotite clinique était défini par la présence d'une fièvre $> 37,8$ °C et au moins deux des cinq signes suivants: tachycardie maternelle > 100 /mn, tachycardie fœtale > 160 /min, hyperleucocytose maternelle $> 15\ 000$ /mm³, liquide amniotique fétide et utérus douloureux à la palpation [14].

Toutes les patientes ont été suivies jusqu'à l'accouchement et en post-partum et les nouveaux nés ont été observés cliniquement dans les 72 h de la vie avec une surveillance biologique par un test sanguin de la CRP.

2.1 ETUDE STATISTIQUE

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches individuelles pour les parturientes hospitalisées dans le service de kangourou sur le logiciel Excel. L'étude statistique a été réalisée sur le Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 12.

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type en cas de distribution gaussienne et en médiane et quartiles en cas de distribution non gaussienne. Les données qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages. Les comparaisons ont été effectuées par le chi 2. Une différence est significative quand $p < 0,05$

3 RÉSULTATS

Pendant la période d'étude, 238 patientes ont été admises au service de kangourou pour accouchement dans un contexte de rupture prématurée des membranes. L'âge gestationnel moyen (AG) était de 27, 33 ± 6,32 SA. Le nombre d'accouchements prématuré était de 45 (18,9%). Les caractéristiques de base des patientes sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Les caractéristiques démographiques et socioéconomiques des parturientes

Age (en année) #	27,33	± 6,32
Profession*		
Femme au foyer	185	(77,7)
Fonction public	23	(9,7)
Fonction libérale	30	(12,6)
Etat matrimoniale*		
célibataire	4	(1,68)
marié	231	(97,1)
Veuve	3	(1,26)
Niveau d'étude*		
Analphabète	132	(55,5)
Primaire	70	(29,4)
Secondaire	17	(7,1)
Universitaire	19	(8,0)
Niveau socioéconomique*		
bas	186	(78,2)
moyen	52	(21,8)
Géstité*		
Primipare	145	(60,9)
Grossesse de 2 à 3	67	(28,2)
Grossesse de 4 et plus	25	(10,9)
Parité*		
Aucun enfant	156	(65,6)
2 à 3 enfants	66	(27,7)
plus de 3 enfants	16	(6,7)
Age gestationnel en semaine d'aménorrhée*		
30 à 34 SA	13	(5,5)
34 à 36 SA	32	(13,4)
> 36 SA	193	(81,1)
Accouchement*		
Prématuré (seuil <36SA)	45	(18,9)
à terme	193	(81,1)
Circonstance de la rupture*		
Spontanée	233	(97,9)
Suite à un effort	5	(2,1)
Durée de rupture (h) §	3	[2-4]
Chorioamniotite *	8	(3,3)
Sur accouchement à terme	1	(2,2)
Sur accouchement prématuré	7	(3,6)

* Exprimés en Effectif (%)

exprimée en moyenne ± écart-type

§ Exprimés en médiane [quartiles]

3.1 LES CARACTERISTIQUES INFECTIEUSES SELON LA CRP MATERNELLE

Dans le groupe de CRP maternelle positive, 8 femmes avaient une chorioamniotite clinique, tandis qu'aucun cas de chorioamniotite clinique n'a été enregistré dans le groupe CRP négative. La médiane de CRP dans le groupe de CRP positive

était à 28,5 contre une valeur de 3,00 dans le groupe de CRP négative ($P < 0.001$). La médiane des globules blancs dans le groupe de CRP positive était de 11700,00 contre 9560,00 dans le groupe CRP négative ($P = 0,042$).

Tableau 2. Caractéristiques infectieuses selon la CRP maternelle

	CRP maternelle positive N=165 (69%)	CRP maternelle négative N=74 (31%)	P
Chorioamniotite			
Oui	8 (4,8 %)	0 (0%)	<0.001
Non	157 (95,2%)	74 (100%)	
Valeur de CRP	28.5 [21.75-53.25]	3.00 [2.15-4.02]	<0.001
GB	11700 [21.75-53.25]	9560 [21.75-53.25]	0.042
CRP néonatale			
Positive	42 (100%)	0 (0%)	<0.001
Négative	123 (62,4%)	74 (37,6%)	

GB: Globule blanc; CRP: protéine C réactive

P significative: < 0.05

3.2 LES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES MATERNO-FŒTALE SELON LA CRP NEONATALE:

Dans le groupe de CRP néonatale positive, toutes les mamans avaient une CRP positive tandis que dans le groupe de CRP néonatale négative 37,6% des femmes avaient une CRP positive avec un $P < 0.001$. Il n'y avait pas de différence d'AG ou de poids entre les 2 groupes mais le taux de la chorioamniotite était plus élevé dans le groupe de CRP néonatale positive avec un pourcentage de 62,5 % contre seulement 37,5% dans le groupe de CRP négative ($p = 0.005$). Tableau 3

Tableau 3. Caractéristiques démographiques materno-fœtale selon la CRP néonatale:

	CRP néonatale positif N=42	CRP néonatale négatif N=197	P
AG			0.112
<34 SA	5 (11,9%)	8 (4,1%)	
[34-36]	4 (9,5%)	28 (14,2%)	
> 36 SA	33 (78,6%)	161 (81,7%)	
Poids de naissance	3.11 ± 0.55	3.01 ± 0.62	0.61
CRP néonatale	26.8 [21.96-39.50]	3.8 [2.19-5.10]	<0.001
Chorioamniotite	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0.005
GB maternel	11700,00 [9905,00-16003,75]	9985,00 [8422,50-12587,50]	0.038
CRP maternelle	28.50 [21.75- 53.25]	8 [4 -18]	<0.001

GB: Globule blanc; CRP: protéine C réactive

4 DISCUSSION

La chorioamniotite est une inflammation aiguë de l'amnios et du chorion, c'est un marqueur d'une infection intra-amniotique [15], et cette infection peut entraîner une réponse inflammatoire fœtale [16]. La chorioamniotite est le diagnostic lié à l'infection le plus fréquent pendant le travail et l'accouchement [14], [17], avec une prévalence de 5 à 12 % pour les grossesses à terme [18] et d'environ 20 % pour les grossesses prématurées [19]. Dans notre étude la prévalence était de 2,2% dans les grossesses prématurées et de 3,6% dans les grossesses à terme.

La prédiction et le diagnostic précoce de la chorioamniotite chez les femmes atteintes de RPM est une question controversée, mais elle a une valeur clinique élevée pour prévenir les complications maternelles et fœtales. Il n'y a pas de marqueur biologique optimal de l'infection materno-fœtale. Néanmoins, en obstétrique, la chorioamniotite est éliminée si la CRP < 5 mg/L chez une patiente asymptomatique (Valeur prédictive négative) [13]. En néonatalogie, la CRP de 24h est le meilleur test précoce permettant de différencier les nouveaux nés infectés de ceux qui ne le sont pas, [20] avec une sensibilité de près de 78% et une spécificité près de 94% [12].

Nasrin Asadi et al [21] ont étudié le rôle de la CRP, de la procalcitonine et des GB dans la prédiction de la chorioamnionite et ils ont montré que le taux sérique maternel de CRP avant l'accouchement s'est révélé être le test le plus précis pour le diagnostic de la chorioamnionite chez les femmes atteintes de RPM, tandis que le nombre de globules blancs sériques et la procalcitonine maternelle ont montré une faible précision diagnostique. Aggarwal A et al ont rapporté que la CRP maternelle est un meilleur prédicteur que le nombre de globules blancs pour le diagnostic de la chorioamnionite [22]. Les résultats sont similaires à ceux de Thornburg et al [23]. mais sont différents de ceux d'autres études qui ont conclu que la performance globale de la CRP dans le diagnostic de la chorioamnionite était médiocre [24], [25], [26], [27], [28].

Dans notre étude, Dans le groupe de CRP maternelle positive, 8 femmes avaient une chorioamniotite clinique, tandis qu'aucun cas de chorioamniotite clinique n'a été enregistré dans le groupe CRP négative. Le taux de CRP était plus élevé dans le groupe de CRP positive ($P < 0,041$). Le taux moyen des globules blancs dans le groupe de CRP positive était de 11700,00 contre 9560,00 dans le groupe CRP négative ($P = 0,042$).

Le nombre de GB est utilisé pour l'évaluation des infections microbiennes, tandis que la CRP n'est utilisée que comme marqueur de l'inflammation, qui peut être augmenté en dehors d'une cause microbienne. Cependant, une évaluation continue de la cinétique des globules blancs est importante pour la prise de décision diagnostique et thérapeutique [29].

L'invasion microbienne de la cavité amniotique peut évoluer vers une invasion fœtale [30]. Des études dans lesquelles une amniocentèse et une cordocentèse ont été réalisées chez des patients atteints de RPM avant le terme indiquent que 30% des patientes présentant une invasion microbienne de la cavité amniotique ont des hémocultures fœtales positives [31], [32].

Les facteurs de risque les plus fréquents de septicémie néonatale à début précoce sont la chorioamnionite et l'infection systémique maternelle [33]. Ji Hyun Jeon et al. ont constaté que le risque de septicémie néonatale précoce augmente également de manière significative dans le cas d'une CRP maternelle positive ($\geq 1,22$ mg / dL) et ils ont conclu que la CRP maternelle est un facteur de risque majeur de septicémie néonatale (Le risque de septicémie néonatale était 10,7 fois supérieur à celui du groupe négatif ($p < 0,001$)) [34]. D'autres études ont prouvé les mêmes conclusions avec une différence de sensibilité et de spécificité [35], [36], [37].

Dans la littérature les résultats sont contradictoires en ce qui concerne la valeur prédictive de la CRP pour la morbidité maternelle et fœtale. Mehmet Serdar et al. on constatait que le taux de CRP prénatal n'était pas corrélé à la chorioamnionite, ni aux complications infectieuses et non infectieuses postnatales [38].

Dans notre étude, dans le groupe de CRP néonatale positive, toutes les mamans avaient une CRP positive tandis que dans le groupe de CRP néonatale négative 37,6% des femmes avaient une CRP positive et la CRP maternelle était nettement plus élevée dans le groupe de CRP néonatale positive avec un $P < 0,001$. La chorioamnionite était également plus élevée dans le groupe de CRP néonatale positive avec un pourcentage de 62,5 % contre seulement 37,5% dans le groupe de CRP négative ($p = 0,005$).

Cependant, notre étude a certaines limites, le manque de certaines données contraint par sa conception rétrospective ainsi que l'exclusion des césariennes qui représentent un mode d'accouchement fréquent en cas de chorioamnionite.

5 CONCLUSION

Notre étude suggère qu'un taux élevé de CRP maternelle avant l'accouchement est un bon prédicteur de chorioamnionite et d'infection néonatale. Cependant, des études cliniques plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats ce qui peut réduire l'incidence de la chorioamnionite clinique, prolonger le délai d'accouchement et améliorer les résultats néonataux.

REFERENCES

- [1] Yasmina A, Barakat A. Rupture prématurée des membranes à terme: facteurs pronostiques et conséquences néonatales [Prelabour rupture of membranes (PROM) at term: prognostic factors and neonatal consequences]. *Pan Afr Med J.* 2017; 26: 68. Published 2017 Feb 5. doi: 10.11604/pamj.2017.26.68.11568.
- [2] Aabha Suryavanshi and Ruchi Kalra. Study of Association of C-Reactive Protein with Maternal Chorioamnionitis and Early-Onset Neonatal Sepsis in Premature Rupture of Membranes Deliveries: A Diagnostic Dilemma 2019.
- [3] Romero R, Rhamma F, Avila C; Jimenez C; Callahan R, Nores J et al. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology; and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 757-61.
- [4] Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105 (1 Pt 1): 21-6. 2.
- [5] Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 151-8. 3.

- [6] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54. | Goldenberg RL Hauth JC, Andrews ww. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-7.
- [7] Lyse Denimal. Intérêt de la CRP en complément de l'examen clinique dans la détection des bactériémies des patients suspects de sepsis admis aux urgences. *Médecine humaine et pathologie*. 2017. dumas-01985134.
- [8] Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 609-34.
- [9] Lee CC, Hong MY, Lee NY, Chen PI, Chang CM, Ko WC. Pitfalls in using serum C reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 562-9.
- [10] Povoia P. Creactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
- [11] Trochez-Martinez R, Smith P, Lamont R. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG* 2007; 114: 796–801.
- [12] S. Nouri-Merchaoui a, * /, N. Mahdhaoui a, S. Beizig a, R. Zakhama a, M. Fekih b, J. Methlouthi a, N. Salem a, H. Sebou. Intérêt de la C-réactive protéine (CRP) sériée dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection bactérienne maternofoetale: étude prospective de 775 cas. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. Volume 22, n° 2. Pages 80-88 (avril 2009).
- [13] Thomas Schmitz, Loïc Sentilhes, Elsa Lorthe, Denis Gallot, Hugo Madar, Muriel Doret-Dion, Gaël Beucher, Caroline Charlier, Charles Cazanave, Pierre Delorme, Charles Garabédian, Elie Azria, Véronique Tessier, Marie-Victoire S'énat, Gilles Kayem. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF).
- [14] Newton E. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 795-808.
- [15] Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213.
- [16] Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (4 Suppl): S21–28.
- [17] Malloy MH. Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. *J Perinatol*. 2014; 34: 611–5.
- [18] Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The maternal-fetal medicine units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 211–6.
- [19] Martinelli P, Sarno L, Maruotti GM, Paludetto R. Chorioamnionitis and prematurity: a critical review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 29–31.
- [20] N. Aseri a, M. Kabiri a, R. Razine b, M. Mrabet b, A. Kharbach a, S. El Amrani a, A. Barkat a. Intérêt de la C-réactive protéine dans la prise en charge des infections bactériennes maternofoetales. *Journal de pédiatrie et de puériculture* Volume 27, n° 1 pages 9-15 (février 2014).
- [21] Nasrin Asadi1, Azam Faraji1, Ameneh Keshavarzi2 | Mojgan Akbarzadeh-Jahromi1 | Sedigeh Yoosefi1. Predictive value of procalcitonin, C- reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 147: 83–88.
- [22] AggarwalA, PahwaS.Evaluation of the role of CRP as early predictor of chorioamnionitis in PPRM. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018; 7: 1351–1356.
- [23] Thornburg LL, Queenan R, Brandt-Griffith B, Pressman EK. Procalcitonin for prediction of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 2056–2061.
- [24] Cetin O, Aydin ZD, Verit FF, et al. Is maternal blood Procalcitonin level a reliable predictor for early onset neonatal Sepsis in preterm premature rupture of membranes? *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82: 163–169. 18.
- [25] Oludag T, Gode F, Caglayan E, Saatli B, Okyay RE, Altunyurt S. Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra- amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynecol Res*. 2014; 40: 954–960.
- [26] Bankowska E, Leibschang J, Pawlowska A. Usefulness of determination of granulocyte elastase plasma level, C-reactive protein and white blood cell count in prediction of intrauterine infection in pregnant women after PPRM. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1037–43.
- [27] Farb H, Arnesen M, Geistler P, Knox E. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 49–51.
- [28] Sereepapong W, Limpongsanurak S, Triratanachat S, Wannakrairot P, Charuruks N, Krailadsiri P. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl 1): S360–6.
- [29] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J Serum procalcitonin and C- reactive protein levels as markers of bacterial infection: A syste.
- [30] Chong Jai Kim 1, Roberto Romero 2, Piya Chaemsathong 3, Noppadol Chaiyasit 3, Bo Hyun Yoon 4, Yeon Mee Kim. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct; 213 (4 Suppl): S29-52.

- [31] Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179 (1): 194–202. [PubMed: 9704787].
- [32] Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179 (1): 186–93. [PubMed: 9704786].
- [33] Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics.* 2000; 105 (1 Pt 1): 21–26.
- [34] Ji Hyun Jeon, Ran Namgung, Min Soo Park, Koo In Park, Chul Ho Lee less. Positive Maternal C-Reactive Protein Predicts Neonatal Sepsis. *Yonsei medical journal* 2014.
- [35] Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 1034–1040.
- [36] Pfeiffer KA, Reinsberg J, Rahmun A, Schmolling J, Krebs D. Clinical application of maternal serum cytokine determination in premature rupture of membranes--interleukin-6, an early predictor of neonatal infection? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 774–778.
- [37] Celik IH, Demirel FG, Uras N, Oguz SS, Erdeve O, Biyikli Z, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? *J Clin Lab Anal.* 2010; 24: 407–412.
- [38] Mehmet Serdar Kutuk, Osman Bastug, Ahmet Ozdemir, Mehmet Adnan Ozturk, Mahmut Tuncay Ozgun, Mustafa Basbug, Tamer Gunes & Selim Kurtoglu. Relationship between maternal c-reactive protein level and neonatal outcome in patients with preterm premature rupture of membranes treated with Ampicillin and Azithromycin. *J Obstet Gynaecol.* 2016 Aug; 36 (6): 772-777.