

Erken Doğum Tehdidi Olan Gebelerde C-Reaktif Protein Değerleri İle Subklinik Koryoamnionit Ve Tokoliz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

*Ertan ADALI, *Recep YILDIZHAN, *Begüm YILDIZHAN, **Necdet SÜER

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

* Uzman Dr. ** Klinik Şefi,Doç.Dr.

Yazışma Adresi: Dr.Recep YILDIZHAN Cemil Topuzlu C.103/15 Caddebostan/İstanbul

Tel: 0216 359 2081 **e-posta:** recepyildizhan@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Subklinik koryoamnionitin erken doğum etyolojisinde önemli bir rolü olduğu çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu çalışmada subklinik koryoamnionitin gebeliğin prognozu açısından tokolize yanıtın tahmininde C-reaktif protein (CRP)'in değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize başvuran 22.-34. gebelik haftalarında preterm doğum tanısı alan 34 gebeye tokoliz uygulanmıştır. Buna karşılık gebelikleri normal seyreden 22.-34. gebelik haftasındaki 36 gebe de kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm gebelerde rutin ultrasonografi, hemogram, CRP ve doğum sonunda plasenta histopatolojisi bakılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubundaki olguların CRP değeri kontrol grubundaki olguların CRP değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Bu olguların CRP değerleri arttıkça, doğuma kadar geçen sürenin kısaldığı saptandı. Çalışma grubunu oluşturan 34 olgunun 15'inin tokolize yanıt verdiği saptandı. 34 olgudan ilk hafta içinde doğurup tokolize yanıtı kabul edilen 19 olgunun CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. CRP değeri ile plasental histoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Preterm doğum ve koryoamnionitin önceden tahmininde CRP'nin optimal düzeyinin 1,2 mg/dl'den yüksek olduğu saptandı.

Sonuç: Subklinik koryoamnionit olgularında CRP değerleri, gebeliğin prognozunu ve tokolize yanıt verip vermeyeceğini gösterebilir.

Anahtar sözcükler: Erken doğum eylemi, CRP, tokoliz

SUMMARY

Objective: It has also been confirmed with various studies that subclinic chorioamnionitis has an important role in preterm labor. The aim of this study was to evaluate the level of C-Reactive Protein(C-RP) for the prediction of response to tocolysis in subclinic chorioamnionitis and the outcome of pregnancy.

Materials and methods: Tocolysis was applied to 34 pregnant with preterm labor at 22-34 gestational weeks who were admitted to our hospital. Control group was consisted of 36 normal pregnant at 22-34 gestational weeks. Routine sonography, complete blood count, C-RP and postpartum placental histopathology were studied in all pregnancies.

Results: C-RP levels of the study group was found to be significantly higher than the control group. It was demonstrated that as the levels of C-RP increased, the period of time to labor was shortened in the study group. Within the study group 15 patients were shown to respond to tocolysis. In the study group the C-RP levels of 19 patients, who have given birth within the first week and accepted as resistant to tocolysis, were found to be significantly higher. Statistically no significant correlation was found between the C-RP levels and placental histology. In order to estimate preterm labor with chorioamnionitis, the optimal level of C-RP was determined to be higher than 1,2 mg/dl.

Conclusion: C-RP levels in subclinic chorioamnionitis may indicate the outcome of pregnancy and responding to tocolysis.

Key Words: Preterm labor, C-RP, tocolysis

GİRİŞ

Preterm eylem ve bunun sonucunda gelişen erken doğum modern obstetrideki gelişmelere karşın perinatal morbidite ve mortalitenin en başta gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Doğumsal anomaliler dışındaki perinatal ölümlerin %85'inin 27.-37.gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde meydana geldiği bildirilmiştir(1,2). Erken

doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin başta gelen nedeni olmasına karşın etyolojisi aydınlatılamamıştır. Tokolize yanıt vermeyen erken doğum tehdidi olgularının büyük bir çoğunluğunda subklinik koryoamnionit varlığı ortaya konulmuştur. CRP duyarlı bir akut faz reaktanı olması ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle erken dönem enflamasyonun

araştırılmasında kullanılmıştır. Subklinik bir enfeksiyon saptanması, tedaviye dirençli olan ve genellikle erken doğum ile sonuçlanabilen gebeliğin izlemi açısından yol göstericidir(3).

Çalışmamızın amacı, tokoliz uygulanan preterm eylemdeki olgularda, subklinik bir koryoamnioniti göstermek ve tedavinin etkinliği ile prognoz açısından CRP'nin duyarlılığını saptamaktır. Böylece, seçilmiş olgularda ek önlemler alınması ve ek tedavi seçeneklerinin kullanılması ile preterm eylem sonucu oluşabilecek mortalite ve morbiditenin azaltılması olanaklı olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Göztepe SSK Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 2003 ile Şubat 2004 tarihleri arasında başvuran 70 gebeden, 22.-34. gebelik haftaları arasında preterm eylem tanısı almış toplam 34 olgu çalışma grubunu (en az 1cm'lik servikal açıklığa %40-50 silinmenin eşlik ettiği, yapılan kardiotokografide 10 dakikada en az 2 kontraksiyonun saptandığı preterm eylem tanısı almış gebeler), 36 gebe kontrol gurubunu (22.-34. gebelik haftaları arasında olup ayaktan izlenen normal gebeler) oluşturdu. Preterm eylemdeki gebelere spekulum muayenesi, vajinal tuşe, ultrasonografi, NST(non-stress test) yapılıp, hemogram ve CRP, için maternal venöz kan alınarak bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi. CRP bakteriyoloji laboratuvarında nefelometrik yöntemle bakıldı. Preterm eylemde olduğu saptanan olgulara, başlangıçta 500 cc %5 dekstroz 30 dakikada gidecek şekilde İ.V. hidrasyon uygulandı. Kontraksiyonları ve servikal değişiklikleri devam eden hastalara 500 cc % 5 dekstroz içine 100 mg Ritodrin HCL konularak dakikada 50 gr infüzyonla tokoliz başlandı. Kontraksiyonlar duruncaya dek ritodrin dozu 20 dakikada bir 50 gr/dk arttırıldı. Maksimum 350 gr/dk kadar çıkıldı. Çalışma grubundaki, tokoliz başarılı olanlar (1 haftadan fazla sürede doğum yapanlar) ve başarısız olanların plasentaları patolojiye gönderildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Aritmetik Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t-Student testi ve normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann

Whitney-U test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gurubundan herbir olgunun CRP ölçümü için kan alımından doğuma kadar geçen süre ile doğum sırasındaki gebelik haftaları ayrı ayrı hesaplandı.

BULGULAR

Olguların ortalama yaşı $26,07 \pm 5,68$ 'dir. Olguların yaş, gravida ve parite ortalamaları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$)(**Tablo I**).

Tablo I: Gruplara göre yaş, gravida, parite, doğum haftası, Wbc(beyaz küre), CRP, Hemogloblin ve bebek doğum ağırlığının karşılaştırılması

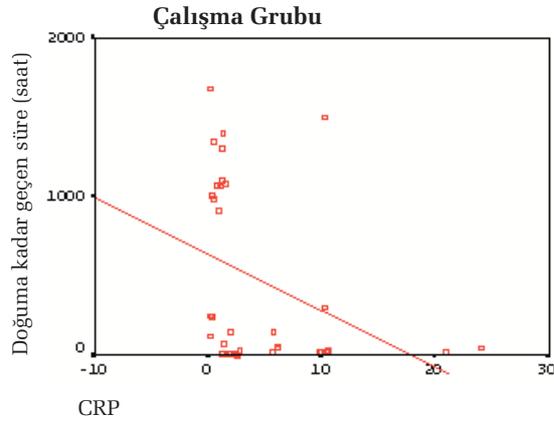
	<i>Çalışma</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p</i>
Yaş	26,03±5,86	26,11±5,59	0,953
Gravida	1,82±1,11	2,30±1,24	0,071
Parite	1,50±0,79	1,65±0,93	0,685
Hemogloblin	10,71±1,30	11,93±1,53	0,001
WBC	14794,7±3810,0	13863,9±3491,7	0,421
CRP	4,57±5,81	0,87±0,75	0,001
Doğum haftası	32,15±1,35	39,28±0,88	0,001
Doğum ağırlığı (g)	2466,18±696,38	3319,44±310,82	0,001

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Kontrol grubundaki olguların doğum haftaları, çalışma grubundaki olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılığa neden olacak şekilde yüksektir ($p < 0,01$). Çalışma grubundaki olguların CRP değerleri, kontrol grubundaki olguların CRP değerlerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$). Kontrol grubundaki olguların hemogloblin değerleri, çalışma grubundaki olguların hemogloblin değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu($p < 0,01$). Bebek ağırlıkları arasında gruplara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Çalışma grubundaki olguların ortalama bebek ağırlığının, kontrol grubundaki olguların bebek ağırlıklarından (doğum haftalarının küçük olması nedeniyle) anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir ($p < 0,01$) (**Tablo II**). Doğum haftası ile CRP arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (**Şekil I**). Çalışma grubunda; 34 olgudan 15'i tokolize yanıt verdi (doğuma kadar geçen süre 1 haftadan çok), 19 hasta tokolize yanıt vermedi (doğuma kadar geçen süre 1 haftadan az).

Tablo II: CRP ile doğuma kadar geçen süre (saat), bebek ağırlığı ve gebelik haftası arasındaki korelasyon tablosu

		CRP	
		r	p
Çalışma grubu (n=34)	Doğuma kadar geçen süre (saat)	-0,490	0,003
	Bebek ağırlığı	-0,348	0,043
	Gebelik haftası	0,024	0,893
Kontrol grubu (n=36)	Bebek ağırlığı	-0,144	0,402
	Gebelik haftası	-0,240	0,158

Şekil I: Çalışma grubu olgularında CRP ile doğuma kadar geçen süre arasındaki ilişki grafiği

Doğuma kadar geçen süre 1 haftadan az olan olguların CRP değerleri, doğuma kadar geçen süresi 1 haftadan çok olan olguların değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,01$). Plasentaların histolojik incelenmesinde, çalışma grubundaki tokolizi başarılı olan 10 (%66,7) olguda koryoamnionit (+) ve 5 (%33,3) olguda koryoamnionit (-) saptanmıştır. ROC curve analizi kullanıldığında preterm doğumda koryoamnionitisi önceden tahmin edebilmek için optimal düzey ve özgüllüğü, 1,2 mg/dl'yi geçen CRP konsantrasyonlarının verdiği saptandı (**Tablo III**).

Tablo III: Preterm doğum ve başarısız tokolizi saptamak için ROC curve analizi sonuçları

	Tokoliz başarısız grup
Duyarlılık	% 94.73
Özgüllük	% 83.33
Pozitif belirleyici değer	% 75.00
Negatif belirleyici değer	% 96.77
Doğruluk	% 87.27

Preterm doğumu ve histolojik koryoamnioniti önceden tahmin edebilmek için 1,2 mg/dl'dan daha yüksek CRP konsantrasyonunun pozitif belirleyici değeri %75, negatif belirleyici değeri ise %96,77 olarak saptandı. 1,2 mg/dl

CRP değeri, cut off değeri olarak kabul edildiğinde, CRP konsantrasyonu 1,2mg/dl altında ve üzerinde olan olgular, doğuma kadar geçen süre ve ortalama gebelik haftalarına göre karşılaştırılmıştır. Plasenta histolojisi ile CRP düzeyi ve doğuma kadar geçen süre (saat) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$)(**Tablo IV**).

Tablo IV: Çalışma grubunda plasental histoloji ile doğuma kadar geçen süre (saat)ve CRP arasındaki ilişki tablosu

	Plasental histolojide Koryoamnionit		P
	(+) (n=10)	(-) (n=5)	
CRP	6,91	8,69	0,806
Doğuma kadar geçen süre (saat)	59,70	26,40	0,269

(değerler ortalama olarak verilmiştir)

TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin yaklaşık % 10'unda ortaya çıkan erken eylem, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Preterm doğum etyolojisi ve preterm doğumun önlenmesi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Preterm eylemde enfeksiyon saptanan olgularda, enfeksiyon saptanmayan olgulara göre amniotik sıvıda daha yüksek prostaglandin düzeyi saptanmıştır(4). Preterm kontraksiyonlar, bakterilerin etkisiyle oluşan amnion, koryon ve desidüadaki peroksidazların etkisiyle oluşan serbest radikallerin lokal doku zedelenmesini izleyerek, lizozomların parçalanmasıyla oluşan proteolitik enzimlerin salınmasını sağlayarak ve indirekt etki ile endotoksinler salarak hücrel immünitinin aktivasyonuna ve sonucunda makrofajlardan sitokinlerin salınımına (IL1, IL6, IL8, TNF) ve prostaglandin sentezinin başlatılması nedeni ile olur(4,5).

Preterm eylem olgularında subklinik enfeksiyon varlığı özellikle tokolitik tedavinin başarısız olduğu hastalar arasında göz önünde bulundurulmalıdır(6). Çalışmamızda preterm eylemde, enfeksiyonun indirekt bir göstergesi olan CRP düzeyleri incelenmiştir. Literatürde CRP değerleri yüksek olan preterm eylem olgularında tokeliz başarısının düşük olduğu bildirilmektedir(6). CRP'nin sınır değeri, bazı çalışmalarda klinik koryoamnionitinin göstergesi olarak laser nefelometri yöntemi ile 1,5 mg/dl olarak alınmıştır. Serum CRP düzeyleri 1,5 mg/dl üzerinde olan olgularda koryoamnionit bulma olasılığı artmaktadır(7). Bir çalışmada

gebeliğin CRP düzeylerini tek başına arttırmadığı düşünülerek, CRP için 0.7 mg/dl değeri sınır alındığında, bunun altındaki değerlerde tokoliz başarısının % 95,8 ve bu değer üzerindeki değerlerde ise % 37,5 olduğu bildirilmiştir(6).

Biz çalışmamızda laser nefelometrik yöntemle CRP ölçümünü kullandık. Preterm eylem ve histolojik koryoamnioniti önceden belirleyebilmek için 1,2 mg/dl den yüksek CRP değerlerinin pozitif belirleyici değerini % 75, negatif belirleyici değerini % 96,77 saptadık.

Handweker ve arkadaşları(8), 50 preterm eylem olgusunda CRP düzeyleri ile tokoliz arasındaki korelasyonu çalışmış ve CRP değerlerinin yüksek olduğu olgularda tokolizin olguların % 85'inde başarısız olduğunu, pozitif belirleyici değerin % 73, negatif belirleyici değerin % 94 olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada elde edilen değerler, bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir (8). Potkul ve arkadaşlarının (6,40) Preterm eylem olgusu üzerinde yaptıkları çalışmalarda, CRP değerini laser nefelometre ile ölçmüşler ve cut off değeri olarak 0,7 mg/dl kullanmışlardır. Bu çalışmada, CRP'nin pozitif olduğu olgularda preterm doğum ve tokoliz başarısızlığı % 37,5 olarak hesaplanmıştır. Watts ve arkadaşları(9), 105 preterm eylem olgusunda yaptıkları çalışmalarda, amnion sıvısından kültür yapmışlar, olgulardan %29'unda üreme olduğunu bildirmişlerdir. Kültürde üreme olan olgularda lökositöz görülmez iken, CRP değerlerinin duyarlılığını ve pozitif belirleyici değerini % 100 bulmuşlardır.(9). Aynı yazarlar, CRP'nin 1,5 mg/dl üzerinde olduğunda, doğumun 1 hafta içinde başlayacağını göstermesi açısından, önemli olduğunu saptamışlardır. 7 gün içinde doğum yapanların yüksek CRP düzeyi klinik koryoamnionit ve yenidoğan ölümü ile ilişkili olduğunu göstermişler ancak, pozitif membran kültürü ve histolojik koryoamnionit ile ilişki gösterilememiştir(9). Biz de çalışmamızda, plasenta histolojisi ile CRP düzeyi ve doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptamadık. Bulduğumuz sonuçlar, Watts ve arkadaşlarının elde ettiği verilerle uyuşmaktadır.

SONUÇ

Preterm eylem nedeniyle hastaneye yatırılan olgulardan rutin incelemeler yanında istenebilecek bir CRP değeri ile, subklinik

koryoamnionit açısından bu gebenin herhangi bir risk taşıyıp taşımadığı ve bu olgunun tokolize ne şekilde yanıt verebileceği konusunda görüş sahibi olunabilir. Riskli bulunan olgularda oluşabilecek antenatal ve perinatal enfeksiyonun, gelişebilecek fetal ve maternal komplikasyonlarına yönelik önceden önlem alınmasını ve/veya tedavi seçenekleri üzerinde düşünme olanağını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Mc Gregor JA, French JI, Richter R, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1465-73
2. Morales WJ, Madhouth. Efficacy and safety of Indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 97-100
3. Hameed C, Tejani N, Verma UL, Archbald F: Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 726-730
4. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Essenbach DA, Sweet RL: A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-28.
5. Romero R, Mazor M, Wu YK. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988;12:262-279
6. Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL, the association of subclinical infection with preterm labor: the role of C- reactive protein .*Am J Obstet Gynecol* 1985;153:642-645
7. Ismail MA, Zinaman MJ, Lowenshohn RI, Moawad AH; The significant of C- reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:541-544
8. Handweker SM, Tejani NA, Verma UL, Archbald F: Correlation of maternal serum reactive protein with outcome of tocolysis . *Obstet Gynecol* 1984;63 : 220-224
9. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of woman in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obstet Gynecol* 1993; 82:509-514