

# Membranları İntakt Preterm Eylemli Olgularda Maternal Serum C-Reaktif Protein (CRP) Düzeylerinin Klinik Önemi

Güvenç Karlıkaya, Selçuk Özden, Vedat Dayıcıoğlu

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

**Amaç:** Membranları intakt preterm doğum eylemli olgularda maternal serum C-reaktif protein düzeyleri ile tokolitik tedavinin başarısı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Rastgele olarak seçilmiş membranları intakt preterm doğum eylemli 52 gebe üzerinde prospektif olarak çalışılarak, maternal serum C-reaktif protein düzeyleri ile tokoliz başarısı arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel değerlendirme için Mann-Whitney U testi, Fisher kesin ki-kare testi, ki-kare testi ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Maternal serum C-reaktif protein düzeyi ile tokoliz ile kazanılan süre arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.56$ ,  $p<0.0001$ ).

Doğumun 7 günden önce gerçekleşmesinin tahminde kullanılabilen en uygun C-reaktif protein eşik değerinin 1.5 mg/dl olduğu saptandı. Bu eşik değerinin sensitivite ve spesifisite oranları sırası ile % 90 ve % 71.9 idi. Maternal serum C-reaktif protein düzeyi, olgularımızın 27'sinde  $\geq 1.5$  mg/dl ve 25'inde  $<1.5$  mg/dl idi. C-reaktif protein düzeyi  $\geq 1.5$  mg/dl olan olgularda servikal dilatasyon ve efazman daha fazla (sırası ile  $p <0.01$ ,  $p =0.005$ ) iken; doğum haftası daha küçük, preterm doğum oranı daha yüksek ve tokoliz ile kazanılan süre daha az idi (sırası ile  $p <0.0001$ ,  $p =0.002$ ,  $p <0.0001$ ).

**Yorum:** Maternal serum C-reaktif protein düzeyi  $\geq 1.5$  mg/dl olan preterm doğum eylemli olgularda preterm doğumun 7 günden önce olması oranının yüksek olacağı düşünürlerek, prematurite ve respiratuar distres sendromu risklerine karşı gerekli önlemler alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** C-reaktif protein, preterm doğum, tokoliz.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MATERNAL SERUM C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN CASES OF PRETERM LABOR WITH INTACT MEMBRANES

**Objective:** To investigate the association of maternal serum C-reactive protein levels with the success of tocolysis in cases of preterm labor with intact membranes.

**Study design:** The correlation between the maternal serum C-reactive protein levels and the success of tocolysis was investigated prospectively on 52 randomly selected cases of preterm labor with intact membranes. Mann-Whitney U test, two-tailed Fisher's exact test, chi-square test, Spearman correlation test were used for statistical evaluations.

**Results:** There was a significant negative correlation between the time gained by tocolysis and the maternal serum C-reactive protein levels ( $r=-0.56$ ,  $p<0.0001$ ).

The most appropriate C-reactive protein cut-off value was 1.5 mg/dl for the prediction of delivery in less than 7 days. The rates of sensitivity and specificity of this value were 90% and 71.9%, respectively.

Twenty-seven of the 52 cases had C-reactive protein levels  $\geq 1.5$  mg/dl and 25 had  $<1.5$  mg/dl. In the cases with serum C-reactive protein levels  $\geq 1.5$  mg/dl, gestational week at delivery and the time gained by tocolysis were significantly low ( $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ , respectively); whereas the rate of preterm labor, cervical dilatation and effacement were significantly high ( $p=0.002$ ,  $p<0.01$ ,  $p=0.005$ , respectively).

**Conclusion:** Keeping in mind the higher rate of preterm delivery in less than 7 days in the cases with maternal serum C-reactive protein levels  $\geq 1.5$  mg/dl, prophylaxis against prematurity and respiratory distress syndrome should be planned.

**Keywords:** C-reactive protein, preterm labor, tocolysis.

Farklı popülasyonlarda farklı risk faktörlerine bağlı olarak çok değişik oranlarda görülmeye rağmen, gebeliklerin yaklaşık % 10'u preterm doğum ile

komplike olmaktadır (1). Perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olmasına karşın, preterm doğumun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Subklinik intraamniotik enfeksiyonların preterm doğum eylemine neden olabileceğine dair bulgular mevcuttur.

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde üretilen bir akut faz, proteini olup, normalde maternal serumda eser mikarda ( $0.3\text{--}0.8 \text{ mg/dl}$ ) bulunur. İnfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarı veya nekrozunu takiben serum CRP konsantrasyonunda önemli artış gözlenir (2, 3).

Membranları intakt preterm doğum eylemindeki kadınlarda CRP'nin intrauterin enfeksiyonu belirlemedeki değeri konusunda araştırmacılar arasında bir görüş birliği yoktur. CRP ölçümlerinin klinik veya histolojik bir korioamnioniti belirlemede yeterince sensitif ve spesifik olmadığını bildirenler yanında (4, 5), bu görüşün aksını bildiren araştırmacılar da vardır (6, 7).

Çalışmamızda, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde preterm doğum eylemi nedeni ile tedavi edilmekte olan olgularda intraamniotik subklinik enfeksiyonun rolünü, CRP'nin subklinik enfeksiyonu belirlemedeki yerini ve CRP düzeyleri ile tokolitik tedavinin başarısı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## Hastalar ve Yöntem

Çalışmamızı, Ocak 1996 - Kasım 1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde, preterm doğum eylemi tanısı ile tedavi edilen membranları intakt 24-27 gebelik haftaları arasındaki 52 gebe üzerinde prospектив olarak yaptık.

Olguların gestasyonel haftalarının tayini için, son adet tarihi ve/veya ilk trimesterde yapılmış ultrasonografik ölçümleri dikkate aldık.

Preterm doğum eylemi tanısını, progresif servikal değişiklikleri saptayarak ve/veya elektronik fetal monitör ile 20 dakika içinde en az 4 adet ağrılı ve düzenli kontraksiyon saptayarak koyduk.

Preterm doğum eylemine yol açabilecek erken membran rüptürü, çoğul gebelik, plasenta previa, ablatio plasenta, uterin anomalisi, fetal anomalisi, fetal ölüm, polihidramnios, maternal hipertansiyon, diyabet gibi diğer risk faktörlerine sahip olan olgular ile son bir hafta içerisinde akut enfeksiyöz bir hastalık geçirmiş veya antibiyotik kullanmış olguları çalışmamızda almadık.

Olgularımıza tedavi olarak, yatak istirahati, IV hidrasyon, ritodrin HCl ile tokoliz (önce intravenöz ve takiben oral olarak) uyguladık. Otuz üç olgumuzda fetal akciğer maturitesini hızlandırmak için betametazon (12 saat ara ile 2 kez 12 mg IM) kullandık. Serum CRP ölçümünü, immünoturbidimetrik prensiple çalışan TurbiQuant kit'i ile (Behringwerker AG, Marburg, Germany) kantitatif olarak yaptık.

Ultrasonografi rehberliğinde amniosentez yaparak aldığımız amnion sıvı örneği ile gram yayma, aerob, anaerob kültür ve genital mikoplazma kültürleri yaptık. Anaerob kültür için, Hemin ve K takviyeli at kanlı agarla çift ekim yaptık. Anaerobik ortam sağlamak için BBL-GasPak Anaerobic System Envelopes kitini (Bekton Dickson Microbiology System, Cockeysville, USA) kullandık. Aerob kültür için % 5 koynun kanlı agar, Sabouraud Dekstroz agarla ekim yaptık. Genital mikoplazma için özel kültür ve identifikasiyon test kitleri (Mycoplasma IST, BioMérieux SA, Lyon, France) kullandık. Materyelin geri kalan kısmını 3000 devirde 20 dakika santrifüjleyerek, elde ettigimiz sedimentten aldığımız örnek ile gram yayma yaptık.

Verilerin istatistiksel analizini SPSS istatistik programını kullanarak bilgisayar yardımcı ile yaptık. Ortalamalar arasındaki farkın önemlilik kontrolü için Mann-Whitney U, oranlar arasındaki farkın önemlilik testi için Fisher kesin ki-kare ve ki-kare testlerini kullandık. İki değişken arasındaki ilişkinin kontrolünü Spearman korelasyon testi ile yaptık.

## Sonuçlar

Olgularımızın 20'si term ( $\geq 37$  hafta), 32'si preterm ( $<37$  hafta) olarak doğum yaptılar. Term ve preterm doğuran olguları karşılaştırdığımızda, term grupta maternal serum CRP düzeyi daha düşük ( $1.4\pm1.6$ 'ya karşılık  $2.1\pm1.3 \text{ mg/dl}$ ,  $p=0.004$ ), servikal efşaman ve dilatasyon daha az (sırası ile %  $15.5\pm23$ 'e karşılık %  $44.8\pm32$ ,  $p<0.001$  ve  $1.1\pm0.9 \text{ cm}$ 'ye karşılık  $2.7\pm1.9 \text{ cm}$ ,  $p<0.001$ ) olarak saptadık. İki grup arasında gebelik haftası ( $31.4\pm1.8$  haftaya karşılık  $31.8\pm2.2$  hafta), maternal yaş ( $22.6\pm4.5$ 'e karşılık  $22.3\pm4.0$ ), parite ( $0.55\pm0.8$ 'e karşılık  $0.4\pm0.6$ ) bakımından farklılık yoktu.

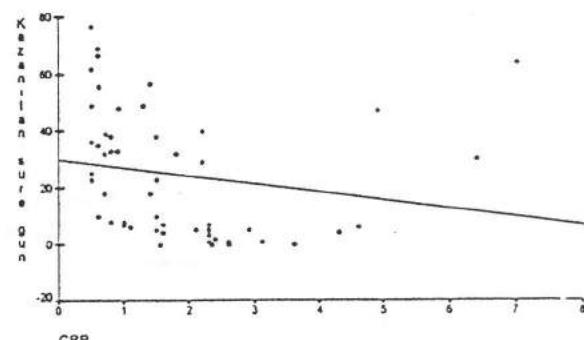
Maternal serum CRP düzeyi ile tokoliz ile kazanılan süre arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık (Spearman korelasyon testi,  $r=-0.56$ ,  $p<0.0001$ ) (Şekil 1).

Tablo 1'de farklı CRP maternal serum düzeylerinin preterm doğumun 7 günden önce oluşmasını tahminde sensitivite, spesifisite ve yalancı pozitiflik oranları görülmektedir. CRP'nin 1.5 mg/dl ve 2 mg/dl eşik değerlerinin sensitivite, spesifisite ve yalancı pozitiflik oranlarını sırası ile % 90, % 71.9, % 28.1 ve % 70, % 84.4, % 15.6 olarak hesapladık. Şekil 2'de CRP'nin farklı eşik değerlerinin preterm doğumun 7 günden önce oluşmasını tahmindeki sensitiviteleri ile yalancı pozitiflik oranları arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi (receiver operating characteristic curve) görülmektedir. Tablo 1 ve Şekil 2'yi birlikte değerlendirek, doğumun 7 günden önce oluşmasının tahmini için kullanabilecek en uygun CRP eşik değerinin 1.5 mg/dl olduğuna karar verdik ve olgularımızdaki sonuçları karşılaştırırken bu değeri esas aldı.

Olgularımızın 27'sinde CRP düzeyi  $\geq 1.5$  mg/dl ve 25'inde  $<1.5$  mg/dl idi. İki grup arasında maternal yaş, gravida, parite, gebelik haftası bakımından istatistiksel fark yoktu. CRP  $\geq 1.5$  mg/dl olan grupta, preterm doğum oranı, servikal dilatasyon ve efasman daha fazla iken (sırası ile  $p=0.002$ ,  $p < 0.01$  ve  $p=0.005$ ); doğum haftası daha küçük ve tokoliz ile kazanılan süre daha azdı (sırası ile  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ). Amniosentez sıvısının gram yaymasında bakteri ve/veya lökosit saptanması oranı ve kültürde üreme oranı CRP  $\geq 1.5$  mg/dl olan olgularda  $<1.5$  mg/dl olan olgulara göre daha yüksek ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (% 18.5'e karşılık % 12.0,  $p>0.05$ ; % 18.5'e karşılık % 8.0,  $p>0.05$ ). Olgularımızın hiçbirinde korioamnionit kliniği gelişmedi (Tablo 2).

Olgulardan 4'ünde sadece kültürde, 5'inde sadece gram yaymada ve 3'ünde hem kültür hem gram yaymada bakteri saptadık. Kültürde üreyen mikroorganizmalar, Ureoplasma (3 olgu), koagülaz (-), Stafilococcus (1 olgu), Stafilococcus aureus (1 olgu),  $\beta$ -hemolitik Streptokokkus (1 olgu) ve  $\alpha$ -hemolitik Streptokokkus (1 olgu) idi.

Yenidoğanların 10'unda RDS gelişti ve bunlardan ikisi eksitus ile sonuçlandı; 3'ünde sepsis gelişti ancak

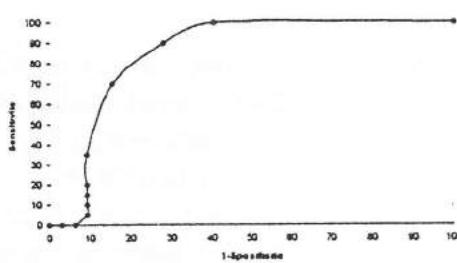


(Spearman Korelasyon testi  $r = -0.56$ ,  $p<0.0001$ )

Şekil 1. Serum CRP düzeyi ile tokoliz ile kazanılan süre ilişkisi.

Cut off (mg/dl)	Sensitivite	Spesifisite	1-Spesifisite
$\geq 0.5$	100.0	0.0	100.0
$\geq 1$	100.0	59.4	40.6
$\geq 1.5$	90.0	71.9	28.1
$\geq 2.0$	70.0	84.4	15.6
$\geq 2.5$	35.0	90.6	9.4
$\geq 3.0$	20.0	90.6	9.4
$\geq 3.5$	15.0	90.6	9.4
$\geq 4.0$	10.0	90.6	9.4
$\geq 4.5$	5.0	90.6	9.4
$\geq 5.0$	0.0	93.7	6.3
$\geq 5.5$	0.0	93.7	6.3
$\geq 6.0$	0.0	93.7	6.3
$\geq 6.5$	0.0	96.9	3.1
$\geq 7.0$	0.0	100.0	0.0

Tablo 1. Farklı CRP eşik değerlerinin 7 günden önce doğumlu tahmindeki sensitivite, spesifisite ve 1-spesifisiteleri.



Şekil 2. Yedi günden önce doğumlu tahminde, farklı CRP eşik değerlerinin sensitiviteleri ile yalancı pozitiflikleri arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi.

	CRP ≥1.5 mg/dl (n= 27)	CRP < 1.5 mg/dl (n=25)
Yaş	22.3±4.5	22.6±3.9
Gravida	1.6±0.8	1.8±0.9
Parite	0.4±0.6	0.5±0.7
Gebelik haftası	31.4±2.4	31.9±1.7
Dilatasyon (cm)	2.7±2.1	1.4±1.0*
Efasman	45.7±33.3	20.4±25.2#
Doğum haftası	33.4±3.2	37.0±2.1**
Lökosit ( $\times 1000/\text{mm}^3$ )	14.0±7.3	10.5±3.0
Amnion sıvısı Kültür pozitifliği	5 (% 18.5)	2 (% 8.0)
Amnion sıvısı Gram yaymasında lökosit ve/veya bakteri	5 (% 18.5)	3 (% 12.0)
Tokoliz ile kazanılan süre (gün)	13.7±17.5	36.1±21.1**
Preterm doğum	22 (% 81.4)	10 (% 40.0)^

\*: p<0.01, \*\*: p<0.0001, #: p= 0.005, ^: p = 0.002)

Tablo 2. CRP düzeyi 1,5 mg/dl eşik değerinden yüksek ve düşük olan olguların karşılaştırılması.

eksitus oluşmadı. Bu olgulardan ikisinin annelerinin amnion sıvısı gram yayması ve kültüründe bakteri saptadık (Ureoplasma, β-hemolitik Streptokokkus, α-hemolitik Streptokokkus); üçüncü olguda ise gram yaymada bakteri saptayamamıza karşın amnion sıvı kültüründe Ureoplasma izole etti. Bu üç olgunun maternal serum CRP değerleri sırası ile 2.3 mg/dl, 2.3 mg/dl ve 1.5 mg/dl idi. Sepsisli yenidoğanlardan ikisinde kan kültüründe üreme oluşmadı (tani, klinik bulgular ve hematolojik skorlama ile konuldu); bir olguda ise β-hemolitik Streptokokkus izole edildi (bu olgunun annesinin amnion sıvı kültüründe de aynı mikroorganizma izole edilmiş idi).

### Tartışma

Preterm eylem olgularının yaklaşık % 35-40'ının koryoamnionit ve düşük dereceli enfeksiyon ile birlikte olduğu bildirilmektedir (8).

Bobitt ve ark., erken doğum eylemindeki intakt membranlı hastaların % 25'inde, "klinik enfeksiyon belirtileri bulunmadan" amnion sıvısında bakterial kolonizasyon olduğunu ve bunların tokolize rağmen 48 saat içerisinde doğum yaptıklarını gözlemlemişlerdir (9). Daha sonra yapılan çalışmalar ile de klinik belirti

göstermeyen intrauterin enfeksiyonların % 15 ile % 25 arasında preterm doğuma neden olduğu gösterilmiştir (10-12).

Handwerker ve ark., tokoliz başarısızlığı ile CRP değerinin ≥0.8 mg/dl olması arasında ilişki olduğunu, başarısız tokoliz ile subklinik intrauterin enfeksiyon arasında bir ilişkinin var olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada başarısız tokolizin belirlenmesinde CRP'nin sensitivitesi % 85, spesifisitesi % 89 olarak bulunmuştur (6).

Dodds ve ark., maternal serum CRP düzeyi >0.8 mg/dl olduğu zaman standart tokoliz yöntemlerinin gebeliği 7 günden fazla uzatmada başarılı olma olasılığının düşük olduğunu; bu değerin üzerindeki CRP değerinin tokolizin başarısını belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve pozitif prediktif değerlerinin sırası ile % 85, % 71 ve % 81 olduğunu saptamışlardır (13). Biz, tokoliz ile 7 günden fazla zaman kazanılmasının tahmininde en uygun CRP eşik değerinin 1.5 mg/dl olduğunu saptadık. Bu CRP değerinin preterm doğumu tahmindeki sensitivite, spesifisite ve yalancı pozitiflik oranları % 90.0, % 71.9 ve % 28.1 idi.

Watts ve ark., amniosentez yapılan intakt membranlı preterm doğum eylemlerinde, CRP yüksekliği ile

amnion sıvısı kültürü pozitifliği arasında güçlü bir ilişki olduğunu saptadılar. Kültürü pozitif olan 11 hastanın % 100'üne karşılık, kültürü negatif olan hastaların sadece % 24'ünde CRP değerini 1.5 mg/dl'nin üzerinde buldular. Bu otörler, CRP >1.5 mg/dl olan olgularda 7 günden önce doğum oranını, CRP <1.5 mg/dl olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek buldular (% 79'a karşılık, % 33, p<0.0001) (14). Biz de aynı eşik değere göre olgularımızı değerlendirdik ve bu çalışmada benzer sonuçlar elde ettim. Yedi günden önce doğum yapma oranı, CRP ≥1.5 mg/dl olan olgularımızda % 66.7 iken (18 olgu); CRP<1.5 mg/dl olan olgularımızda sadece % 8.0 (2 olgu) idi (p<0.00001). Ayrıca, CRP ≥1.5 mg/dl olan olgularımızda tokoliz ile kazandığımız ortalama süre de daha azdı ( $13.7 \pm 17.5$  güne karşılık  $36.1 \pm 21.1$  gün, p<0.00001).

CRP düzeyleri normal olan olguların % 94.9'sına karşılık, CRP düzeyleri yüksek olguların % 27-38'inde travayın başarılı olarak durdurulabileceği ileri sürülmüşdür (6, 15). Biz de çalışmamızda, CRP düzeyi 1.5 mg/dl'den yüksek olan olgularımızda preterm doğum oranını daha yüksek bulduk (% 81.4'e karşılık % 40.0, p<0.002).

CRP ≥1.5 mg/dl olan olgularımızda servikal dilatasyon ve efasman anlamlı olarak yükseltti. Cammu ve ark., servikal dilatasyonu 4 cm'den fazla olan termde eylemdeki gebelerin % 29'unda CRP değerini 1.25 mg/dl ve üzerinde buldular ve buna dayanarak enfeksiyon olmaksızın doğum eyleminin kendisinin CRP'yi yükselttiği sonucuna vardılar (7). Dodds ve ark., doğum eylemindeki term gebelerin, eylemde olmayanlara göre daha yüksek serum CRP düzeylerine sahip olduğunu saptadılar. Bu durumun doğum eylemine eşlik etmesi olası bir subklinik enfeksiyona ya da enfeksiyon ve bakteriyel gelişimin rolü olmaksızın doğum eyleminin stresine bağlı olabileceğini ileri sürdürüler (13). Watts ve ark., preterm doğum eylemindeki gebelerden Bishop skorları 0-5 olanların % 42'sinde skoru 6-8 olanların % 42'sinde ve skoru 8'den büyük olanların % 45'inde, CRP düzeyinin >1.5 mg/dl olduğunu saptadılar. Termdeki gebelerden doğum eylemi öncesi aldıkları örneklerin ise % 5'ine karşılık eylem sırasında aldıkları örneklerin % 32'sinde CRP düzeyi >1.5 mg/dl idi. Bu araştırmacılar, enfeksiyon olmaksızın tek başına uterin kontraksi-

yonlarının CRP artışına katkıda bulunabileceğinin düşünülmesi gerektiğini bildirdiler (14).

Ernest ve ark., daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, erken membran rüptürlü veya intakt membranlı preterm doğum eylemlü olgularda, enfeksiyöz morbiditeyi belirlemeye CRP'nin sensitivitesini % 30-70, spesifitesini % 37-61, pozitif prediktif değerini % 9-18, negatif prediktif değerini % 87-93 olarak saptadılar. Bu otörler, CRP düzeyleri normal olan olguların 1/8'inde ciddi maternal veya neonatal enfeksiyon gelişmesine karşılık, CRP düzeyleri yüksek olan olguların 1/5'inde enfeksiyöz morbidite geliştiğini bildirdiler (5).

Çalışmamızdaki preterm doğum yapan 32 olgumuzdan 22'sinde (% 68.7) CRP ≥1.5 mg/dl iken, 10'unda (% 31.3) CRP <1.5 mg/dl idi. Cammu ve ark., membranları intakt preterm eylemlü gebeler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, maternal serum CRP değerinin preterm doğum yapan hastaların % 62'sine karşılık (21 hastanın 13'ü), termde doğum yapan hastaların sadece % 2'sinde (66 hastanın 1'i) 2.5 mg/dl'nin üzerinde olduğunu saptadılar (7).

Mazor ve ark., 1993 yılında, intakt membranlı preterm doğum eylemlü 45 gebede CRP düzeyi ile intramniotik enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi incelemişler, olgularının % 33.3'ünde pozitif CRP düzeyi elde ettiklerini ve % 14.6'sında amnion sıvısı kültüründe bakteri ürediğini bildirmiştir. CRP pozitif veya negatif olan gebeler arasında, prematürite oranı veya amniotik kavitedeki mikrobiyal invazyon prevalansı arasında anlamlı fark saptanamamıştır (16). Bizim çalışmamızda amnion sıvısı kültüründe bakteri üreme oranımız Mazor ve ark.'nın oranına yakın idi (52 olgunun 7'si, % 13.5); ancak biz, farklı olarak, CRP ≥1.5 mg/dl olan olgularda preterm doğum oranını anlamlı olarak yüksek saptadık (% 81.4'e karşılık % 40, p<0.002).

Preterm doğum eylemlü gebelerdeki serum CRP düzeylerinin ≥1.5 mg/dl'den yüksek olması, bu olgularda tokolize rağmen 7 gün içinde doğum olacağını % 90.0 sensitivite, % 71.9 spesifite ile belirleyebilir; ancak, % 28.1'lik yanlış pozitiflik oranı göz önüne alınacak olur ise, tek başına CRP ile bu yönde tahminde bulunulması yetersiz olacaktır. Bunun muhtemel

nedeni, CRP'nin enfeksiyon dışı nedenler ile de artabilecek nonspesifik bir belirteç olmasıdır.

Amnion sıvısı enfeksiyonunu gösteren daha spesifik bir belirteç olarak sitokinler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bakteriyel endotoksinler prostoglandin üretimini doğrudan uyardıkları gibi, amniotik ve desidual hücrelerden interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin üretimini de uyarırlar. Bu sitokinlerin amnion sıvısı içindeki konsantrasyonu enfeksiyon ile birlikte olan preterm eylemlerde olgularda artmaktadır. IL-6 ve IL-8 artışı özellikle enfeksiyon varlığında, prostoglandin yapımını potansiyalize etmekte ve preterm doğum şansı artmaktadır (17-19).

CRP düzeyinin yüksek olduğu olgularda, amnion sıvısı kültüründe ürume ve gram yaymada bakteri ve/veya lökosit saptanma oranının yüksek olduğu ve bu olgularda tokoliz ile 7 günden fazla süre kazanılma şansı ve kazanılan total süre azlığı dikkate alınır ise bu olgularda antibiyotik kullanımının tokolizin başarı şansını artırabileceği düşünülebilir. Ancak bu görüş, prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile kanıtlanmalıdır.

CRP düzeyi 1.5 mg/dl'den yüksek olan olgularda preterm doğumun 7 günden önce olması oranı yükseldiği olğulardan, bu olgularda prematurite ve RDS risklerine karşı gerekli önlemlerin alınması ve fetal akciğer matürasyonunu artırmaya yönelik uygulamalara vakit geçirmeden başlanması uygun bir yaklaşım olabilir.

CRP düzeyi 1.5 mg/dl'den yüksek olan olgularda, amniotik saptanması (sessiz koryoamnionit) oranının yüksek olduğu dikkate alınır ise (her ne kadar çalışmamızda bu bakımdan istatistiksel fark yok ise de), bu annelerin bebeklerinde bakteriyolojik incelemenin yapılması ve gerçel olgularda sepsis riskine karşı antibiyotik kullanımı düşünülebilir.

### Teşekkür

Bakteriyolojik incelemeler konusundaki yardımları için hastanemizin mikrobiyoloji uzmanları sayın Dr. Ramazan Uluhan ve Dr. Reha Masatlı'ya teşekkürlerimizi sunarız.

### Kaynaklar

- Creasy RK: Preterm labor and delivery. Creasy RK, Resnik R (Eds): *Maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Saunders, Philadelphia, 1994, s: 494-520.
- Peltola HO: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. *Lancet* 1:980-982, 1982.
- Palosuo T, Husman T, Koistinen J: C-reactive protein in population samples. *Acta Med Scand* 220:175-179, 1986.
- Farb HF, Arnesen M, Geistler P, Knox GE: C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor. *Obstet Gynecol* 62:49-51, 1983.
- Ernest JM, Swain M, Block SM, Nelson LH, Hatjis CG, Meis PJ: C-reactive protein: A limited test for managing patients with preterm labor or preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 156:449-454, 1987.
- Handwerker SM, Tejani NA, Verma UL, Archbald F: Correlation of maternal serum C-reactive protein with outcome of tocolysis. *Obstet Gynecol* 63: 220-224, 1984.
- Cammu H, Goossens A, Derde MP, Temmerman M, Foulon W, Amy JJ: C-reactive protein in preterm labour: Association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynecol* 96:314-319, 1989.
- Romero R, Avila C, Brekus CA, Morotti R: The risk of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann NY Acad Sci* 622: 355-375, 1991.
- Bobitt JR, Hayslip CC, Damato JD: Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 140:947-952, 1981.
- Sür N, Özden S, Oral Ö, Duruöz E, Artuğ OZ, Lakin K: Preterm travaydaki koryoamniotik membranları intakt gebelerde amnion sıvısı kültürü ve gram yayma sonuçları. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 22: 521-524, 1990.

11. Naeye RL: Coitus and associated amniotic fluid infections. *N Engl J Med* 301: 1198-1200, 1979.
12. Romero R, Mazor M: Infection and preterm labor. *Clin Obst Gynecol* 31: 553-584, 1988.
13. Dodds WG, Iams JD: Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J Rep Med* 7:527-530, 1987.
14. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al: Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obst Gynecol* 4:509-514, 1993.
15. Portkull RK, Moawad AH, Ponto KL: The association of subclinical infection with preterm labor: The role of C-reactive protein. *Am J Obst Gynecol* 6:642-645, 1985.
16. Mazor M, Kassis A, Horowitz S, et al: Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *J Rep Med* 10: 799-803, 1993.
17. Ashraf AK, Atsushi I, Teruhiko T: Possible mechanism for preterm labor associated with bacterial infection II: Enhancement of endotoxin-stimulated phosphoinositide metabolism by sex steroids in human endometrial fibroblasts. *Research Communications In Chemical Pathology and Pharmacology* 1: 123-127, 1990.
18. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA : The relationship of amniotic fluid cytokines and prostoglandin E2 with preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 6: 941-945, 1993.
19. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M: Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 5: 81-85, 1993.

