

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No: 7

Korioamnionitis Olgularında Kantitatif
C-Reaktif Protein Düzeyleri ile
Histopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ
DR. MEHPARE TÜFEKÇİ

1989

Korioamnionitis Olgularında Kantitatif C-Reaktif Protein Düzeyleri ile Histopatolojik Bulgular Arasındaki İlişki

Mehpare TÜFEKÇİ*

ÖZET

Korioamnionitis tanısı zor olan zamanında teşhis ve tedavi edilmesi gereken önemli bir antitedir. Gerek fetal, gerek maternal mortalite ve morbidite üzerine önemli etken olan bu hastalıkta C-Reaktif protein değerleri (CRP) ile histopatolojik ve klinik bulgular arasındaki ilişkiyi araştırdık. Araştırma grubumuzda klinik olarak korioamnionitis tanısı konulan 13 olgudan 8'inde histopatolojik olarak korioamnionitis saptadık. Korioamnionitiste CRP değerlerindeki artışın histopatolojik bulgular kadar anlamlı olduğu sonucuna vardık.

SUMMARY

The Relation of Quantitative C-Reactive Protein Values and Histopathological Findings in Chorioamnionitis Cases

Chorioamnionitis is an important antity, where the diagnosis is difficult and there is necessity in early diagnosis and therapy. Since this disease has important effect on fetal and maternal morbidity and mortality we searched the relation between C-Reactive protein values and histopathological and clinical findings. Our research group of 13 patient, 8 patient revealed chorioamnionitis histopathologically. We therefore concluded that, the rise in CRP values in chorioamnionitis, are as meaningful as histopathological findings.

Korioamnionitis, doğum sırasında veya doğumdan önce başlayan amnion sıvısı, amnion zarları, plasenta ve kordonun nonspesifik intrauterin bir enfeksiyonudur¹. Plasenta ve membranların birlikte incelenmesi, patojen ajanların buraya hem

* Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

maternal kan damarları yoluyla, hem de endometriumdaki villitis veya korioamnionitis oluşturarak vajenden asendan yolla ulaştığını gösterir. Genellikle erken membran rüptürü (EMR), uzun süren doğum travayı, aseptik vajinal muayeneler enfeksiyonu hazırlayabilir. Fetus akciğerlerinde plasentada ve vajinada aynı bakterilerin idantifikasyonu asendan enfeksiyonun kuvvetli bir delilidir². Bu patoloji, membran intakt olduğu hallerde bile olabilmekte ve EMR'üne sebep olarak prematüre doğuma yol açabilmektedir. Bu nedenle, korioamnionitis EMR'ünün sebebi mi, yoksa sonucu mu tartışmalıdır³.

Olguların çoğunda yenidoğan, enfeksiyon bulguları göstermez. Fakat enfekte amniotik sıvının temasına bağlı olarak konjenital cilt, göz, meninks, gastrointestinal kanal, akciğer enfeksiyonları ve generalize sepsisemi görülebilir⁴.

Korioamnionitis, hem klinik hem de histopatolojik bir tanıdır. Klinik olarak maternal subfebril ateş, lökositöz, pis kokulu vajinal akıntı, uterusda hassasiyet, maternal ve fetal taşikardi olmasıyla dikkati çeker. Histopatolojik olarak ise, fetus ve eklerinin (Amnion sıvısı, zarları, plasenta ve kordon) mononükleer ve polimorfonükleer lökositler tarafından enfilte edilmesi şeklinde tanımlanır⁵. Kordon ve plasental damarların perivasküler infiltrasyonu tipik özelliğidir⁶. Tutulan villuslarda ve desidual yüzeyde bile fokal enfeksiyon vardır. Bu enfeksiyon, maternal mortalite ve morbiditenin en büyük sebeplerinden biri olan puerperal sepsisin öncülerindedir. Diğer taraftan yenidoğanda pnömoni ve sepsis gibi ciddi komplikasyonları vardır^{3,4}.

Görüldüğü gibi hem anne, hem de fetus için önemli bir risk olan korioamnionitis erken teşhis edilerek gerekli önlemler alınmalıdır.

Klinik olarak korioamnionitis tanısında adı geçen, yukarıda saydığımız kriterler, enfeksiyonun erken tanısı için yeterli değildir. Genellikle geç bulgulardır. Bu nedenle yapılan yoğun çalışmalar bir akut faz reaktanı olan CRP'nin korioamnioniti erken ve doğru olarak yansıttığını ortaya koymuştur^{7,8,9}.

CRP, 1941'de Meleod ve Avery tarafından izole edilmiş, bazı enflamatuar hastalıklarda, miyokard infarktüsünde yükselen bir proteindir^{10,11,12}. Hepatositlerde sentezlenir ve normalde plazmada bulunur¹³. Bazı araştırmacılar CRP'nin normal değerinin 0,6-2 mg/dl arasında olduğunu bildirmişlerdir^{14,15,16,17}. Akut doku harabiyeti ve enflamasyonu takiben CRP sentezi hızlanır⁷.

CRP vücut sıvılarında ve serumda çeşitli yöntemlerle kalitatif ve kantitatif olarak saptanabilir. Kantitatif olarak radial immun difüzyon (RID) tekniği basit ve güvenilir olması nedeniyle daha çok kullanılmaktadır¹⁸.

Radial immun difüzyon tekniğinde spesifik antikorlar, agarlı bir ortama yerleştirilmiştir. İçinde CRP bulunan serum bu agarlı ortama damlatıldığında gelişen presipitasyon halkasının çapı ölçülerek CRP değerleri saptanır¹⁸.

Korioamnionitisin doğum öncesinde tanınması oldukça güçtür. Bunun yanı sıra anne ve neonatal enfeksiyonu en doğru şekilde göstermektedir¹⁹. Bu nedenle çalışmamızda maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen korioamnionitis erken tanısında CRP'in değerini, histopatolojik olarak korioamnionitis bulguları gösteren klinik korioamnionitis olgularının CRP değerlerine bakarak araştırdık. Ayrıca, klinik olarak korioamnionitis tanısı koyduğumuz gebelerin doğumdan sonra plasenta ve zarlarının histopatolojik inceleme sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Erken Membran Rüptürü tanısıyla yatırılan ve klinik olarak korioamnionitis gelişen yaşları 20-34 arasında değişen 13 gebe araştırma grubu ve yaşları 20-33 arasında değişen 24 normal gebe kontrol grubu olarak çalışmamıza alındı.

Olguların gebelik yaşları son adet tarihine göre saptandı.

Çalışmamıza alınan gebelerde sistemik bir hastalık ve diğer enfeksiyon odağı bulunmamasına dikkat edildi.

Araştırma grubumuzdaki gebelerde her gün saat 06, 12, 18, 24'de olmak üzere dört kez ateş, nabız, çocuk kalp sesi takibi yapıldı.

Hergün, parmak ucundan lancet ile delinerek alınan kanda, otomatik Counter-S sayıcısında lökosit sayımları yapıldı.

Erken membran rüptürlü gebelerden her 4 günde bir amnion sıvısı kültürü ve sedimentasyon hızı tetkiki yapıldı. Sedimentasyon hızı westergen metodu ile saptandı. Amnion sıvısı örneği steril vajinal spekulum yardımıyla özel pamuklu çubukla alındı. Ayrıca, görülen pis kokulu bir vajinal akıntı olup olmadığına bakıldı.

Ateş yükselmesi, fetal veya maternal taşikardi, lökositoz, sedimentasyon hızında artma, kokulu vajinal akıntı, vajinal kültürün pozitif olması gibi kriterlerden en az üçünü gösteren hastalar, klinik korioamnionitis olarak değerlendirildi.

Araştırma grubundaki gebelerden travay başlayınca kadar hergün CRP tayini için antecubital venden 2 cc kan örneği alındı. Santrüfüje edilerek ayrılan serum çalışılınca kadar - 20°C de saklandı. Serum örneklerinde Radial Immun Difüzyon yöntemi ile (ICL SCIENTIFIC) çalışılarak mg/dl olarak CRP değerleri elde edildi.

Araştırma ve kontrol grubundaki hastaların plasenta ve amnion zarlarından histopatolojik tetkik yapılmak üzere materyal alındı. Formol ile tesbit edilen örnekler aynı patolog tarafından değerlendirildi.

İstatistiki analizler ise "Student t testine" göre yapıldı.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Erken Membran Rüptürü tanısıyla yatan ve klinik olarak korioamnionitis gelişen yaşları 20-34 arasında (ortalama 27.3 ± 1.3) olan 13 gebe araştırma grubumuzu ve yaşları 20-33 arasında değişen (ortalama 26.00 ± 4.18) 24 normal gebe kontrol grubumuzu oluşturdu. Olgularımızın sayıları, Tablo I'de, özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Klinik olarak korioamnionitis düşünülen 13 hastanın plasenta ve membranlarının histopatolojik incelenmesi sonucu 8'i korioamnionitis bulguları gösterirken 5'i normal idi.

Klinik korioamnionitis olgu sayısı ile histopatolojik olarak korioamnionitis saptanan olgu sayıları karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulunmuş ($p < 0.05$), klinik bulguların korioamnionitisi, histopatoloji kadar iyi yansıtmadığı gözlenmiştir.

Tablo : I
Çalışma ve Kontrol Grubumuzdaki Olguların Özellikleri

| Özellikler | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu |
|-----------------|---------------|---------------|
| Yaş (Ortalama) | 27.3 ± 1.3 | 26.00 ± 4.18 |
| Gebelik sayısı | 3.2 ± 0.6 | 2.54 ± 1.35 |
| Doğum sayısı | 1.2 ± 0.3 | 1.00 ± 1.28 |
| Gebelik haftası | 31.0 ± 1.3 | 31.45 ± 2.87 |

Tablo : II
Klinik Olarak Korioamnionitis Grubundaki Histopatolojik Olarak Korioamnionitis Gösteren ve Göstermeyen Olgularla, Kontrol Grubundaki Olguların Sayısal Olarak Bir Arada Görünümü

| GRUBUN ÖZELLİĞİ | | Olgu Sayısı | |
|-----------------------|--|-------------|----|
| Korioamnionitis Grubu | Histopatolojik olarak korioamnionitis gösterenler | 8 | 13 |
| | Histopatolojik olarak korioamnionitis göstermeyenler | 5 | |
| KONTROL GRUBU | | 24 | |

Tablo : III
Korioamnionitis Grubundaki Olgulara Ait CRP Değerleri ve Histopatolojik Olarak Korioamnionitis Saptanmalar

| Olgu No. | Serum CRP değeri (mg/dl) | Histopatolojik olarak korioamnionitis mevcudiyeti |
|----------|--------------------------|---|
| 1 | 2,5 | — |
| 2 | 3,9 | + |
| 3 | 7,3 | + |
| 4 | 6,6 | + |
| 5 | 7,3 | + |
| 6 | 6,1 | — |
| 7 | 0 | — |
| 8 | 2,6 | + |
| 9 | 6,6 | + |
| 10 | 6,8 | + |
| 11 | 5,9 | — |
| 12 | 7,3 | + |
| 13 | 0 | — |

Tablo III'de görülen araştırma grubunun CRP değerleri ile kontrol grubunun CRP değerleri karşılaştırıldığında, korioamnionitis grubunun CRP değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p < 0.005).

Tablo: IV
Kontrol Grubundaki Olguların CRP Değerleri

| Olgu No. | CRP (mg/dl) | Olgu No. | CRP (mg/dl) |
|----------|-------------|----------|-------------|
| 1 | 0 | 13 | 0,6 |
| 2 | 1,2 | 14 | 0,25 |
| 3 | 0,25 | 15 | 0,9 |
| 4 | 0,25 | 16 | 0 |
| 5 | 0 | 17 | 0 |
| 6 | 1,2 | 18 | 0,25 |
| 7 | 0,9 | 19 | 0 |
| 8 | 0 | 20 | 0 |
| 9 | 0 | 21 | 0,25 |
| 10 | 0 | 22 | 0 |
| 11 | 0 | 23 | 0 |
| 12 | 1,0 | 24 | 0 |

Yine araştırma grubunda histopatolojik olarak korioamnionitis tanısı doğrulanmış olanların CRP değerleri (Tablo: IV), klinik olarak korioamnionitis tanısı konulmuş, histopatolojisi normal olanlara göre CRP değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Korioamnionitis, plasenta ve membranların enfeksiyonu sonucunda gelişen bir klinik tablodur. Fetal ve maternal morbidite ve mortaliteyi önemli derecede artıran bu hastalık yüksek ateş, fetal ve maternal taşikardi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma gibi bulgularla karşımıza çıkar. Çoğu zaman doğumu takiben annede endometritis, puerperal enfeksiyon, yenidoğanda sepsis bulgularının ortaya çıkması, bu olgularda korioamnionitis olabileceğini düşündürür. Plasenta ve membranların histopatolojik incelenmesi tanıyı kesinleştirir. Diağnozu güç ve prognozu etkileme açısından önemli olan bu hastalığın erken teşhisi için pek çok yazar yeni arayışlar içine girmişlerdir. Bunlar içerisinde serum CRP değerleri laboratuvar bulguları içinde önemli bir yer işgal etme yolundadır^{11,14,15}. Evans ve ark. CRP yükselmesinin, korioamnionitisin tanısında patognomonik bir bulgu olabileceğini düşünerek yaptıkları çalışmalarında, korioamnionitisli 24 hastadan 14'ünde CRP değerlerinin, ateş, lökositoz, maternal ve fetal taşikardi, sedimentasyon hızında artma gibi diğer enfeksiyon belirtilerinden 12 saat önce yükseldiğini göstermişlerdir. Hatta, CRP'nin % 100'e yakın bir doğrulukla enfeksiyon gelişmesini erken ortaya koyduğunu ve histopatolojik olarak % 97 olguda korioamnionitis saptayarak düşüncelerinin doğruluğunu kanıtlamışlardır¹⁴.

Potkul ve ark. çalışmalarında preterm doğumların % 40'ında CRP seviyelerini yüksek bulmuşlar ve bunların plasentalarının incelenmesinde korioamnionitisli % 32,9 olguda saptamışlar ve histopatolojik korioamnionitis ile CRP değerlerinin yükselmesinin uyum gösterdiğini bildirmişlerdir¹¹.

Bir diğer çalışmada ise, erken membran rüptürü nedeniyle izlenen hastaların

% 60'ında histopatolojik olarak korioamnionitis saptanırken, ancak % 25'inde ateş yükselmesi ve lökositöz görülmüştür^{1 5}.

Bizim çalışmamızda ise, korioamnionitisli olgularımızın % 84.61'inde CRP değerlerinin yükseldiği gözlemlendi. Diğer taraftan histopatolojik incelemelerde 8 olguda korioamnionitis gözlenirken, 5'inin normal olduğu görüldü. Yani korioamnionitis oranı % 61.53 olarak bulundu. Bu sonuçlarımıza göre, CRP değerinin yükselmesi ile histopatolojik korioamnionitisin ortaya çıkması yakından uyum göstermektedir.

Ernest ve ark., çalışmalarında kültür ile korioamnionitis saptadıkları erken membran rüptürlü gebelerde CRP'nin yükselmediğini gözlemişlerdir. Ayrıca, enfeksiyon olmadığı halde CRP'nin yüksek olduğu olgularla karşılaşmışlardır. Bu nedenle, korioamnionitis teşhisinde CRP'nin patognomonik bir bulgu olmamakla beraber diğer semptomlar ve belirtilerle birlikte bize korioamnionitisin erken tanısı hakkında bilgi vereceği sonucuna varmışlardır^{2 0}.

Diğer bir çalışmada ise, CRP'nin korioamnionitis tanısında seçici ve duyarlı bir yöntem olmadığını belirtmişlerdir^{2 1}. Bu fikir bizim ve pekçok araştırmacının neticeleri ile ters düşmektedir^{9 . 11 . 14 . 15 . 22}.

Çalışmamızda, araştırma grubunun CRP değerleri ile kontrol grubunkiler karşılaştırıldığında, korioamnionitis grubunun CRP değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu neticelerimiz Evans^{1 4}, Hawrylyshyn^{1 5}, Potkul^{1 1}, Garite^{2 2} ve ark. çalışmalarıyla aynı doğrultudadır.

Yine araştırma grubunda histopatolojik olarak korioamnionitis tanısı doğrulanmış olanların CRP değerleri, klinik olarak korioamnionitis tanısı konulmuş olanlara göre CRP değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece korioamnionitis olgularında, CRP değerlerindeki artışın, histopatolojik bulgular kadar anlamlı olduğu sonucuna vardık.

Netice olarak, korioamnionitis tanısında enfeksiyonu en doğru şekilde yansıtan histopatolojik bulgular kadar anlamlı olan CRP değerleri, korioamnionitis henüz başlarken, yani daha önce saptama imkânı olması nedeniyle gerek maternal, gerekse fetal morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde arttıran korioamnionitisin tanısında çok değerli olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. ARISAN, K.: Doğum Bilgisi, Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1978, s. 809-811.
2. NOVAK, R.E., WOODRUFF, Y.D.: Novek's Gyneologic and Obstetric Pathology With Clinical and Endocrine Relations. 17th edition. W.B. Saunders Company, Plidalephia, London, Toronto, 1974, p. 652.
3. GÖRGÜÇ, A.: Doğum Bilgisi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1972, s. 350-351.
4. FOX, H.: Pathology of the Placenta, Clinics: in Obstetrics and Gynaecology. 13, 3, 510-511, 1986.
5. BENSON, C.: Current Obstetric and Gynecol Diagnosis and Treatment. 8th Edition, Lange Medical Puplications, Los Altos, California, 1976, p. 493-494.

6. PRITCHARD, J.A., MACDONALD, P.C.: Williams Obstetrics, 17th edition, Appleton-Century-Crofts, Connecticut, 1985, p. 754-756.
7. PEPSY, M.B.: C-Reactive Protein Fifty Years on. *Lancet*, 21: 653-757, 1981.
8. STITES, D.P.: Basic Clinical Immunology, 5th edition, Lange Medical Publications, California, 1984, p. 599.
9. ROMEM, Y., ARTAL, R.: C-Reactive Protein as a Predictor for Chorioamnionitis in Cases of Premature Rupture of the Membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150: 546-550, 1984.
10. RUDD, E.G.: Premature Rupture of Membranes. *J. Reprod. Med.* 30: 841-848, 1985.
11. POTKUL, R.K., MOAWAD, A.H.: The Association of Subclinical Infection With Preterm Labor: The Role of C-Reactive Protein, *Obstet Gynecol.* 153: 642-645, 1985.
12. KUSHNER, I., FELDMANN, G.: Control of the Acute Phase Response. *J. Exp. Med.* 148: 466-477, 1978.
13. CONNELL, E.B., CONNELL, J.T.: C-Reactive Protein in Pregnancy and Contraception, *Obstet Gynecol.*, 110: 633-639, 1971.
14. EVANS, M.I., HAJJ, S.N.: C-Reactive Protein as a Predictor of Infectious Morbidity With Premature Rupture of Membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138: 648-652, 1980.
15. HAWRYLYSHYN, P., BERNSTEIN, P.: Premature of Membranes: The Role of C-Reactive Protein in the Prediction of Chorioamnionitis. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 147: 240-246, 1983.
16. ROMEM, Y., ARTAL, R.: C-Reactive Protein in Pregnancy and in the Postpartum Period. *Obstet Gynecol.*, 151: 380-383, 1985.
17. EPSTEIN, D.J., BERGUM, P.W.: Radioimmunoassay for Protein C and Factor X, *Am. J. Clin. Pathol.*, 82: 573-581, 1984.
18. FRANKEL, S., REITMAN, S.: Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, 7th edition, Gradwohl, New York, 1970, p. 1563-1565.
19. SEVENSSON, L., INGEMASSON, I.: Chorioamnionitis and the Isolation of Microorganisms from the Placenta. *Obstet. Gynecol.*, 67: 409, 1986.
20. ERNEST, J.M., SWAIN, M.: C-Reactive Protein: A Limited Test for Menaging Patient With Preterm Labor or Preterm Rupture of Membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154: 449-454, 1987.
21. FARB, H.F., ARNESEN, M.: C-Reactive Protein With Premature Rupture of Membranes and Premature Labor. *Obstet. Gynecol.*, 62: 49-51, 1983.
22. GARITE, T.J., FREEMAN, R.K.: Chorioamnionitis in the Preterm Gestation. *Obstet Gynecol.*, 59: 539-545, 1982.

Doç. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ
 Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
 Kadın Hastalıkları ve Doğum
 Anabilim Dalı
 BURSA