

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEYNEP KAMİL KADIN ve ÇOCUK
HASTALIKLARI HASTANESİ
KLİNİK ŞEFİ:
Op. Dr. Vedat Dayıciođlu

**MEMBRANLARI İNTAKT PRETERM EYLEMLİ
OLGULARDA MATERNAL SERUM C-REAKTİF
PROTEİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Güvenç Karlıkaya

İSTANBUL-1996

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim dönemimde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU'na, yetişmemde çok büyük katkıları olan Sayın Şefim Op. Dr. Vedat DAYICIOĞLU'na, Sayın Şeflerim Op. Dr. Doğan CANTEKİN'e, Doç. Dr. Özay ORAL'a ve tezimin hazırlanmasında büyük katkılarından dolayı Op. Dr. Selçuk ÖZDEN'e, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Dr. Ramazan ULUHAN ve Dr. Reha MASATLI'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Güvenç Karlıkaya

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	23
TARTIŞMA	31
SONUÇ	36
ÖZET.....	39
LİTERATÜR	40
EK.....	51

uzun yıllardan beri, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımızda durmaktadır.

Yüksek perinatal morbidite ve mortalite insidensini ve bakım giderlerini azaltmak için yapılan çalışmalar, preterm eylemin etyolojisi, tanısı ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Son yıllarda preterm eylemin etyolojisinde enfeksiyonun rolü dikkatle araştırılmış, intrauterin subklinik enfeksiyon varlığının, preterm eylem ve doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca subklinik enfeksiyon varlığının, uterusun tokolitik tedaviye olan cevabını olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalar, intrauterin subklinik enfeksiyon varlığını ortaya koyacak ucuz, güvenilir, kolay uygulanabilir metodların bulunması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla; normalde serumda eser miktarda bulunan, ancak enfeksiyon veya enflamasyon durumlarında seviyesi hızla artan bir globin olan C - Reaktif protein (CRP)'nin subklinik enfeksiyonun varlığını ortaya koyabilecek noninvasiv bir belirleyici olarak kullanılması önerilmektedir.

Bu çalışmada, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde preterm eylem tanısı ile izlenen hastalarda, subklinik enfeksiyonun rolü, CRP'nin subklinik enfeksiyonu belirlemedeki yeri ve CRP seviyeleri ile tokolitik tedavinin başarısı arasındaki ilişki araştırıldı.

uzun yıllardan beri, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımızda durmaktadır.

Yüksek perinatal morbidite ve mortalite insidensini ve bakım giderlerini azaltmak için yapılan çalışmalar, preterm eylemin etyolojisi, tanısı ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Son yıllarda preterm eylemin etyolojisinde enfeksiyonun rolü dikkatle araştırılmış, intrauterin subklinik enfeksiyon varlığının, preterm eylem ve doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca subklinik enfeksiyon varlığının, uterusun tokolitik tedaviye olan cevabını olumsuz yönde etkilediği ileri sürülmüştür.

Yapılan çalışmalar, intrauterin subklinik enfeksiyon varlığını ortaya koyacak ucuz, güvenilir, kolay uygulanabilir metodların bulunması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla; normalde serumda eser miktarda bulunan, ancak enfeksiyon veya enflamasyon durumlarında seviyesi hızla artan bir globin olan C - Reaktif protein (CRP)'nin subklinik enfeksiyonun varlığını ortaya koyabilecek noninvasiv bir belirleyici olarak kullanılması önerilmektedir.

Bu çalışmada, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde preterm eylem tanısı ile izlenen hastalarda, subklinik enfeksiyonun rolü, CRP'nin subklinik enfeksiyonu belirlemedeki yeri ve CRP seviyeleri ile tokolitik tedavinin başarısı arasındaki ilişki araştırıldı.

TANIMLAMA VE İNSİDENS:

Preterm doğum eylemi ve doğum, gebeliğin 20. ve tamamlanmış 37. haftaları arasında (140 - 259. günler arası) meydana gelen doğum eylemi ve doğum olarak tanımlanabilir (1).

Preterm doğumun gerçek insidensi tam olarak bilinmemektedir. 1991 yılında birçok ülkeden gönderilen bilgiler ışığında ABD'de yapılan bir çalışmada, preterm doğum insidensinin 1981'de %9.4 iken, 1989'da %10.7'ye yükseldiği belirtilmiştir (2). Cooper ve ark. 1993 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 36. hafta öncesindeki doğumların insidensi % 9.6 olarak bulunmuştur (3). Bunun yanında, preterm eylem insidensi ırklar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Beyaz ırkta % 8.8 oranında preterm eylem görülürken, bu oran siyah ırkta % 18.9'a çıkmaktadır. Sonuç olarak söylemek gerekirse, farklı populasyonlarda farklı risk faktörlerine bağlı olarak çok değişik oranlarda görülmesine rağmen, total olarak gebeliklerin yaklaşık % 10'u preterm doğum ile komplike olmaktadır (1).

- 1 - Spontan membran rüptürü
- 2 - Amnion sıvısı enfeksiyonu
- 3 - Konsepsiyon anomalileri
- 4 - Daha önceki preterm doğum veya ileri trimester abortusları
- 5 - Aşırı gerilmiş uterus
- 6 - Fetal ölüm
- 7 - Servikal yetmezlik
- 8 - Uterin anomaliler
- 9 - Plasentasyon anomalileri
- 10 - İntrauterin araç ve gebelik
- 11 - Şiddetli maternal hastalık
- 12 - Elektif doğum indüksiyonu
- 13 - Bilinmeyen sebepler

Arias ve Tomich 1982 yılında yaptıkları çalışmada preterm doğum sebeplerini şu şekilde rapor etmişlerdir (5) :

- Prematür membran rüptürü % 35
- İyopatik preterm eylem %30
- Diğer maternal ve fetal komplikasyonlar %35

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde, preterm eylem ve doğum tanısı, önlenmesi ve yenidoğan bakımı konusunda birçok gelişmeler kaydedilmesine rağmen uzun yıllardan beri preterm doğum ve buna bağlı komplikasyonlarda bir azalma kaydedilmemiştir (1). Preterm eylem ve doğum insidensini azaltmak, sadece tanı ve tedaviye yönelik çalışmalarla değil, aynı zamanda preterm eyleme yol açabilecek risk faktörlerini önceden belirlemek ve önlemini almakla mümkün olabilir gözükmektedir.

Yapılan birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzey ile preterm doğum arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (6,7,8). Ayrıca yetersiz beslenme, buna bağlı olarak düşük kilo (<50 kg) ve gebelik sırasında yetersiz kilo alımı bir diğer risk faktörüdür (7,9,10,11).

Anne yaşının 20'den az olması veya 35 yaşın üzerindeki ilk gebelik preterm doğum ile ilişkilidir (1).

Daha önce preterm doğum yapanlarda tekrarlama riski, %17-47 arasında değişmektedir (12,13). Bunun yanında daha önceki abortuslar değişen oranlarda risk teşkil etmektedir.

Uterin anomaliler, sigara ve narkotik ilaç kullanımı da preterm doğum şansını arttıran diğer risk faktörleridir.

Holbrook ve arkadaşları spontan preterm eylemin belirlenmesindeki major ve minör risk faktörlerini şu şekilde sıralamışlardır (14). Buna göre bir veya daha fazla major faktöre ve/veya iki veya daha fazla minör faktöre sahip hastalar risk grubu içerisinde dirler.

MAJÖR RİSK FAKTÖRLERİ

1. Çoğul gebelik
2. DES'e maruz kalma
3. Polihidroamnios
4. Uterin anomali
5. 32. haftada 1 cm'nin üzerindeki servikal dilatasyon
6. 2. Trimester abortus x 2
7. Daha önceki preterm doğum
8. Daha önceki preterm eylem ve term doğum
9. Gebelik sırasında abdominal cerrahi
10. Servikal konizasyon öyküsü
11. 32. haftada 1 cm'nin altında servikal kısılma
12. Uterin hassasiyet
13. Kokain alışkanlığı

MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ

1. Ateşli hastalık
2. 12. gebelik haftasından sonra kanama
3. Pyelonefrit öyküsü
4. Günde 10'dan fazla sigara içilmesi
5. 2. trimester abortus x 1
6. 2'den fazla ilk trimester abortusu

PRETERM EYLEMİN BELİRLEYİCİLERİ

Preterm eylemin erken teşhisi amacıyla geçmişten günümüze dek geçen süre içerisinde yaygın olarak kullanılan birçok klinik parametrenin yanında, son zamanlarda patojenik mekanizmanın daha iyi aydınlatılmasıyla bazı biokimyasal maddeler birer belirleyici olarak ortaya atılmışlardır (15).

Preterm eylemin klinik belirleyicileri (15);

- 1-Servikal muayene veya ultrasonografik olarak servikal değişikliğin değerlendirilmesi
- 2-Hastanın farkına vardığı veya tokodinamometre ile belirlenen uterin kontraksiyonlar
- 3-Vaginal kanama
- 4- Risk skrolama sistemi
- 5-Fetal davranış durumundaki değişiklikler

Servikal değişikliğin pelvik muayene ile değerlendirilmesi, gözlemciler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Serviksin endovaginal sonografi ile değerlendirilmesi, bu farklılıkları en aza indirmek amacıyla ortaya atılmıştır. Andersen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, endovaginal sonografi ile ortalama servikal uzunluk 40,9 mm ölçülmüş, 30.haftada servikal uzunluğun < 39 mm olmasının preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesinin %76, spesifitesinin %59, pozitif prediktif değerinin %75, negatif prediktif değerinin %93.3 olduğu saptanmıştır (16).

Gomez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sonografi ile endoservikal uzunluk, endoservikal hunileşme, bunun uzunluğu ve genişliği ve servikal indeks (endoservikal hunileşmenin uzunluğu +1 / endoservikal uzunluk) belirlenmiştir. Belirlenen parametreler preterm doğum ile korelasyon gösterirken, pelvik muayene bulguları korelasyon göstermemiştir. Servikal indeksin 0.52'den büyük olmasının preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesi %76, spesifitesi %94, pozitif prediktif değeri %89, negatif prediktif değeri % 86 olarak bulunmuştur (17).

Bessinger ve ark. yaptıkları bir çalışmada, fetal solunum hareketlerinin durmasının 48 saat içerisindeki preterm doğumu belirlemedeki sensitivitesini %96.7, spesifitesini %80, pozitif prediktif değerini % 87.9, negatif prediktif değerini %94.1 olarak bulmuşlardır (18).

Preterm doğumun biokimyasal belirleyicileri (15);

- 1- Serviko-vaginal sitokinler
- 2- Serum ve serviko-vaginal proteazlar
- 3- Maternal veya fetal stress belirleyicileri
 - a. Kortikotropin releasing hormon (CRH)
 - b. Tükürük, plasma ve üriner östrojenler
- 4- Serviko-vaginal fetal fibronektin

Stress, desidual hemoraji, genital enfeksiyonlar sitokin aktivasyonu ile; desidua, fetal membranlar ve servikal dokulardan ekstraselüler matriksi parçalayan proteazların salınımına neden olurlar (19). Bu proteazlar servikal efasman ve dilatasyona, bunun sonucunda da erken membran rüptürü ve preterm eyleme neden olurlar (20,21).

Maternal ve fetal stress, çeşitli adrenal ve hipotalamik stress hormonlarının salgılanmasıyla sonuçlanır. Bu hormonlar plasenta, desidua ve fetal zarlardan CRH salgısını artırırlar. Artan CRH düzeyi de prostoglandinlerin sentezini artırarak, uterin kontraksiyonları artırır (15).

Desidual kanama ve vaskülopatiler uteroplental yetmezliğe neden olurlar. Meydana gelen iskemi sonucunda lipid peroksidler (LPOS), serbest radikaller ($-O_2$) açığa çıkarak, endotelin, prostoglandin, proteaz üretimine ve fetal stresse yol açarak CRH sentezinin artışına neden olurlar (15).

Fetal fibronektin koryonik zar ve desidua arasında bulunan ekstraselüler matriksin bir komponentidir (22,23). Koryonik-desidual proteaz artışına bir cevap olarak serviko-vaginal sekresyon da bulunur. Preterm uterin kontraksiyonları bulunan hastalarda, serviko-vaginal sekresyon da bulunması preterm doğum için bir belirleyicidir (22,24).

AMNİYOTİK SIVI ENFEKSİYONU VE PRETERM EYLEM

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, intrauterin dokularda üretilen prostoglandinler term doğumlarda tetikleyici bir role sahiptir (25).

Prostoglandin prekürsörü olan araşidonik asit fetal korioamniotik membranlarda, desiduada, gebe uterusunun myometrium ve serviks dokusunda bulunmaktadır. Doğum eylemi sırasında amnion sıvısı içindeki prostoglandin E2 ve F2 α düzeyleri artmaktadır ve bu artışın servikal olgunlaşmayı ve uterin kontraksiyonları indüklediği bilinmektedir (26).

Preterm eylem ile term eylemi başlatan mekanizmalar farklı olabilmektedir (27). Enfeksiyonun preterm eylemi tetikleyici bir role sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Romero ve ark., preterm eylem olgularının yaklaşık %30-40'ında klinik enfeksiyon belirtileri göstermeyen düşük dereceli enfeksiyonun rol oynadığını bulmuşlardır (28).

Buna benzer çalışmalar 1979 yılında Naeye tarafından, 1981 yılında Bobbitt tarafından yapılmış ve klinik enfeksiyon belirtileri göstermeyen, amnios sıvısı kültürlerinde bakteri üremesi ile tanınan intrauterin enfeksiyon varlığı, membranları intakt preterm eylemli olguların yaklaşık % 25'inden sorumlu tutulmuştur (29,30).

Mikroorganizmaların intra-amniyotik ortama geçişini engelleyen çeşitli bariyerler (Intakt membranlar, servikal mukus) olmasına rağmen, bazı durumlarda, mikroorganizmalar amniotik kaviteye ve fetusa ulaşabilirler. Bu yollar (31,32,33):

- Assendan olarak serviks ve vaginadan,
- Hemotajen yolla transplasenter pasaj ile,
- Fallop tüplerinden
- Amniosentez, koryonik villus örnekleme, kordosentez gibi girişimler sırasında iatrojenik olarak

En önemli giriş yolu serviksten assendan yayılım olarak gözükmektedir (34). Bu yolla uterusu ulaşan mikroorganizmalar ilk önce desidua kolonize olarak, burada lokalize bir inflamasyon olan desiduit'e neden olurlar. Daha sonra koryonitis ve koriovaskülitis şeklinde yayılırlar. Mikroorganizmalar amnios mayiine geçebilir ve subklinik veya aşikar intraamniyotik enfeksiyona neden olabilirler. Yapılan çalışmalar bakterilerin intraamniyotik ortama geçebilmeleri için membran rüptürü olmasının şart olmadığını ve intakt membranlardan da geçebilme kapasitesine sahip olduklarını göstermiştir (35,36,37). Amnios mayiinde kolonize olan mikroorganizmalar, fetusta da enfeksiyona sebep olabilirler.

Amnios mayiinin antibakteriyel etkinliği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Mikroorganizmaların amnios mayiinde enfeksiyon oluşturabilmesi sadece mikroorganizmanın sayısına ve virülansına bağlı olmayıp, aynı zamanda amnios mayiinin direncine ve anti-mikrobiyal aktivitesine de bağlıdır. Amnios mayi içerisinde bakteriyel gelişimi önleyen bir çok mekanizma bulunmaktadır. Bunlar (38):

- | | |
|----------------------------------|---------------------|
| 1. Çinko - heksapeptidaz sistemi | 5. Peroksidazlar |
| 2. Lizozimler | 6. Transferin |
| 3. B - Lizin | 7. Spermin |
| 4. Katyonik peptidler | 8. İmmunglobülinler |

Amnios mayiinin antimikrobiyal aktivitesi; bu mekanizmaların amnios mayii içerisindeki konsantrasyonunun azalması, mekonyum kontaminasyonu, hipertermi, diabetes mellitus gibi maternal hastalıklar ve maternal immunosupresyon gibi ek faktörlerle de azalabilmektedir. Bunun yanında gestasyonel yaş ve ırksal farklılıklar da antimikrobiyal aktiviteyi etkileyebilmektedir (39).

Alt genital organların Chlamydia Trochomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae, grup B streptokoklar, Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis ve diğer birçok aerob ve anaerob mikroorganizmaların preterm eyleme neden oldukları bilinmektedir (1). Bunun yanında Listeria monocytogenes, Treponema Pallidum, Mycobacteria gibi bakteriler, Sitomegalovirus, Herpes, Rubella, Hepatit virüsü gibi virüsler Toxoplasma gondii ve Plasmodium falciporum gibi protozoalar maternal sirkülasyondan intrauterin ortama transplasenter geçiş ile preterm eyleme neden olabilmektedirler (1).

Romero ve ark. 1987 ve 1989 yıllarında yaptıkları çalışmalarda, preterm eylemli olgularda amnion sıvısındaki araşidonik asit ürünlerinin konsantrasyonunun arttığı, bunun yanında tokolitik tedaviye cevap veren olgularda artmadığı gösterilmiştir (40,41).

Lopez-Bernal ve ark. 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada enfeksiyon ile birlikte giden preterm eylemde, amnion ve korio-desiduada üretilen prostoglandin E2 miktarının, enfeksiyonun olmadığı preterm eylemli olgulardan, term elektif sezeryan yapılan olgulardan veya preterm başka bir nedenle sezeryan yapılan olgulardan anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca enfeksiyonun bulunmadığı preterm eylemli grup ile elektif preterm sezeryan grubu arasında prostoglandin E2 üretimi açısından fark yoktu. Bu son iki grubun prostoglandin E2 üretimi, term sezeryan veya spontan eylemli gruptan daha az idi. Görülmüştür ki enfeksiyon ile birlikte giden preterm eylemli olgularda prostoglandin üretimi önemli oranlarda artmaktadır (42).

Enfeksiyon ile birlikte giden preterm eylem olgularında prostoglandin üretimini arttıran birçok mekanizma bulunmaktadır. Bakteriyel fosfolipazlar korioamniotik zarlar ve desiduadaki fosfolipid depolarından direkt olarak araşidonik asit serbestleştirebilmektedirler (43,44). Bununla birlikte, lipopolisakkarid ve lipoteikoik asit gibi bakteriyel endotoksinler prostoglandin üretimini direkt olarak stimüle ettikleri gibi (45), amniotik ve desidual hücrelerden interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) gibi sitokinlerin üretimini stimüle ederler. Bu sitokinlerin amnion sıvısı içindeki konsantrasyonu enfeksiyon ile birlikte giden preterm eylemli olgularda artmaktadır (25,46).

Ayrıca trombosit aktive edici faktör (PAF)'de enfekte amniotik mayi içerisinde artar. Bu madde, desidua, bakteriler tarafından aktive edilen makrofajlardan salgılanır ve prostaglandin sentezini stimüle eder (47).

Sitokinlerin amniotik sıvı içindeki artışı amnion ve desidua hücrelerinden prostoglandin sentezini de arttırmaktadır. Romero ve ark. 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada, enfeksiyon ile birlikte giden preterm eylemli olgularda, amnion sıvısı içindeki IL-1 ile prostoglandin E2 ve F2 α düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (46). Hiller ve ark. 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada sitokin artışının, amnion sıvısı içindeki bakteri varlığı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (25).

Bununla birlikte IL-1 ve TNF- α , desidual hücrelerden IL-6 ve IL-8 gibi diğer sitokinlerin üretimini arttırmaktadır (48,49,50).

IL-6 ve IL-8 artışı özellikle enfeksiyon varlığında, prostoglandin yapımını potansiyelize etmekte ve preterm doğum şansını arttırmaktadır (51,52,53).

Sitokinlerin bir diğer etkisi de desidua, korioamniotik membranlar ve plasentadan oksitosin, kortikotropin releasing hormon ve endotelin gibi diğer uterotoniklerin salınımını arttırmasıdır (54).

Bütün bunlara ek olarak lipopolisakkaridler ve lipoteikoik asit gibi bakteriyel endotoksinler amnion hücrelerinin replikasyonunu inhibe ederek erken membran rüptürüne neden olabilmektedirler (55).

Intra-amniotik enfeksiyonun erken teşhisi oldukça güçtür. Aşık bir enfeksiyonun genel klinik semptomları; maternal ateş, maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu amnios mayi ve kötü kokulu fetus, subklinik enfeksiyonu tanımlamakta düşük spesifite ve sensitiviteye sahiptir (56).

Intra-amniotik enfeksiyonun prelinik tanısı, bu tür hastalarda uygulanacak tedaviyi belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda hastalığın seyrini iyileştirecek potansiyele sahiptir (57).

Subklinik intra-amniotik enfeksiyonun belirlenmesinde kullanılan testler şunlardır:
(57):

KLİNİK TESTLER

C-reaktif protein

Kanda lökosit sayısı

Sedimentasyon hızı

BİOFİZİKAL PARAMETRELER

Biofizik profil

Amnios mayi miktarı

Non-stress test

AMNİON MAYI TESTLERİ

Kültür

Gram boyama

Gas-likid kromatografi

Sitokinler

Lemus lysate

Fibronektin

Glukoz

Lökosit esteraz

CRP

Tillet ve Francis 1930 yılında, pnömoni geçiren hastalardan alınan serumların, pnömokokların C-polisakkaridleri ile birleştirildiğinde presipitasyon meydana geldiğini görmüşlerdir (58).

Ash, bu reaksiyonun yalnız pnömokoksik değil, gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda da meydana geldiğini göstermiştir (59).

Daha ileriki yıllarda, presipitasyondan sorumlu maddenin bir plasma proteini olduğu bulunmuş ve C - reaktif protein olarak adlandırılmıştır. Presipitasyonun ortamda kalsiyum iyonları varlığında oluştuğu saptanmıştır (60).

Lofstrom 1944 yılında CRP'nin bir akut faz reaktanı olduğunu göstermiş (61), Mc Carty ise 1947 yılında kristalize ederek spesifik tavşan antiserumu elde etmiştir (62). Purifiye antiserum elde edilmesiyle CRP'yi tayin edecek hassas testler geliştirilmiştir (63).

CRP, nonspesifik bir akut faz reaktanı olup serum içerisindeki seviyesi, bütün aktif enfeksiyon ve doku nekrozu olaylarında saatler içerisinde artmaktadır (64).

CRP, α -2 globin fraksiyonunda bulunan ve sadece karaciğerde yapılan bir proteindir (64,65). Hem fetus, hem erişkin karaciğeri C-14 lösin ve izolösini CRP haline sokabilir. İn vitro olarak C-14 aminoasit inkorporasyonu tekniği ile CRP üretiminin sadece karaciğerde olduğunu tespit edilmiştir (64). Bu üretim makrofajlar ve monositler tarafından yapılan IL-1 ile indüklenebilmektedir (66).

Wood 1953 yılında CRP'nin antikor teşekkülünde ilk basamağı oluşturduğunu söylemiştir (63). Ancak CRP üretiminin immunglobülin veya antikor yapımı ile ilgili olmadığı daha sonraki çalışmalarda kanıtlanmıştır. CRP erken çocukluk döneminde, immunolojik cevap gelişmeden önce de görülebilmektedir (67). Agammaglobülinemili hastalarda bile CRP'nin mevcut olduğu gösterilmiştir (68).

CRP'nin fonksiyonu ve biyolojik özellikleri tam olarak bilinmemekle beraber, fagositozisi arttırdığı, lökosit motilitesini ve opsonik etkiyi stimüle ettiği ve böylece doku rejenerasyonunda spesifik bir rolü olduğu belirtilmektedir (69).

CRP, amonyum veya sodyum sülfat ile presipitasyon veren bir glikoproteindir (68). Bu protein izole edildiği zaman antijenik ve serolojik olarak spesifik olduğu saptanmıştır. Kristalizasyon tekniği ile normal serum proteinlerinden ayrıldığı zaman daha çok serum mukoidleri, daha az olarak da serum glikoproteinleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

CRP'nin moleküler yapısı heterojendir. Gotschlich ve Edelman, herbiri 21500 molekül ağırlığında olan benzer subunitlerin bir agregasyonu olduğunu ve aralarındaki disülfid bağı ile iki polipeptid zinciri içerdiğini göstermişlerdir (70). Nonkovalent bağlarla bağlı olup kolayca çözülebilen subunitler, moleküler ağırlığı 110000'den 144000'e varan agregatlar meydana getirirler.

CRP, pnömokoksik polisakkaridin başlıca yapı taşı olan N - asetil glukozamin fosfat ile polimer teşkil eder. Kalsiyum iyonları olmadıkça CRP'nin flokülasyonu oluşmaz.

Normal serumda bulunmayan CRP, doku harabiyetinden 16 -18 saat sonra serumda belirir. Artifisyel olarak etrafın ısıtılması ile oluşan ateş, CRP üretimine neden olur. Birçok cerrahi operasyondan sonra pozitif olabilir. Aktif doku yıkımı durduğunda, CRP derhal serumdan kaybolur (65,71,72)

CRP birçok klinik durumda ortaya çıksada, özellikle romatizmal hastalıklarda önemli bir bulgudur. Romatizmal hastalıkların tedavisi sırasında CRP'nin serumda bulunmayışı şifayı gösterir. Romatoid artrit, aktif hastalık belirtileri gösteren hastaların %70-80'inde pozitifdir. Bunun dışında akut gut, sistemik lupus eritematozus, periarteritis nodosa gibi diğer romatizmal hastalıklarda da pozitif reaksiyon verir. Ayrıca malignitelerde, çeşitli viral hastalıklarda, aktif tüberküloz, karaciğer sirozunun aktif dönemlerinde, akut tonsillit ve pnömokoksik pnömoni gibi enfeksiyon hastalıklarında, miyokard infarktüsü ve pulmoner infarktüste pozitif reaksiyon verir. Bunun yanında rekürren veya kronik enfeksiyonlarda, kızamık, rubella, viral hepatit gibi bazı viral enfeksiyonlarda, selim tümörlerde, küçük primer kanserlerde, peptik ülserde ve safra kesesi hastalıklarında negatiftir (71, 73, 74).

GEBELİK VE CRP

CRP normal gebelikte bütün trimesterlerde saptanabilir.

Gebelik ilerledikçe, CRP'in pozitif olma yüzdesinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır. Nesbitt ve ark. 1.trimesterde %13.2, 2.trimesterde %15.1, 3.trimesterde %32 oranında pozitif CRP düzeyi bildirmişlerdir (75).

Bunun yanında, Connel, 1.trimesterde %32.2, 2.trimesterde %38, 3.trimesterde %41, travayda %40 pozitif CRP düzeyi bulmuş ve gebelik yaşı ile CRP'nin pozitif olma yüzdesinin anlamlı olarak artmadığını belirtmiştir (68). Aynı çalışmada, CRP en erken 8. haftada pozitif bulunmuştur.

Nesbitt, postpartum devrede CRP'nin negatif olduğunu bildirmişse de diğer araştırmacılar doğumdan sonra ilk 24 saatte hemen daima pozitif olduğunu, postpartum 3. güne kadar pozitifliğinin arttığını, 30. günde kaybolduğunu belirtmişlerdir (76).

Hawrylyshyn ve ark. 1983 yılında, Romem ve ark.1985 yılında, Watts ve ark. 1991 yılında yaptığı çalışmalar sonucunda şu sonuca varılmıştır :

- 20 haftanın altında CRP değerlerinde minimal değişiklikler olmaktadır.
- Gebelikte CRP'nin en yüksek değerleri 1.25-1.9 mg/dl arasında değişmektedir ve bu değerler gebe olmayanlara göre yüksektir (77).

Watts 1991 yılındaki çalışmasında, normal gebeliği olan kadınlarda, gebeliklerin 22.-26. haftalarından doğum sonuna kadar seri olarak CRP tayinleri yapmıştır. Buna göre eylemde olmayan kadınlarda CRP seviyesi ortalama 0.7-0.9 mg/dl arasında değişmekteydi ve değerlerin %95'i 1.5 mg/dl'nin altındaydı. Termde ortalama değer 1.3 mg/dl idi ve değerlerin % 32'si 1.5 mg/dl'nin altındaydı (77).

Klener ve ark. 1986 yılındaki çalışmasında termde ve eylemde olan gebelerde CRP seviyesi 0.8 ± 0.5 mg/dl, doğumdan sonra 1.2 ± 0.6 mg/dl, eylemde olmayan gebelerde gebelik boyunca normal değer % 50 persentil için 0.3 mg/dl bulunmaktaydı ve aradaki fark anlamlıydı (76).

Östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda CRP seviyesi yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda normal gebelikte CRP seviyelerinin gebe olmayanlara göre yüksek bulunması; gebelikteki yüksek östrojen seviyesinin karaciğerdeki serum proteinlerinin üretimini indüklediğini düşündürmektedir. Bunun yanında belki de yüksek CRP seviyeleri, annenin fetusa inflamatuvar veya immunolojik cevabı sonucunda ortaya çıkmaktadır (77).

Bir belirleyici olarak CRP'nin gebelikte en yaygın kullanım alanı, preterm eyleme neden olan subklinik intraamniotik enfeksiyonun saptanmasıdır. Bu konuda ilk çalışma 1980 yılında Evans ve ark. tarafından yapılmıştır. Korioamnionitis tanısı alan erken membran rüptürlü gebelerde CRP'nin yüksek olduğu saptanmış ancak lökosit sayısı, sedimentasyon hızı, ateş gibi diğer enfeksiyon kriterlerinin, çoğu olguda enfeksiyonu tanımlayamadığı görülmüştür (78).

Hawrylyshyn ve ark. 1983 yılında erken membran rüptürü olan 52 gebede yaptıkları bir çalışmada; doğum sonrası histopatolojik inceleme ile hastaların %61.9'a korioamnionitis tanısı koymuşlar ve bu hastalarda CRP seviyesini 4.3 ± 0.5 mg/dl bulmuşlardır. Kontrol grubunda CRP seviyesi 0.6 mg/dl bulunmuştur. Bu çalışmada CRP'nin korioamnionitisi belirlemedeki sensitivitesini %88, spesifitesini %96 olarak saptamışlardır. Bu olguların sadece %16.7'sinde diğer parametreler ile belirlenen klinik enfeksiyon mevcuttu (79).

Ayrıca bu çalışmada lökosit sayısının fizyolojik stres ve kortizon uygulamaları ile yükseldiği, band nötrofil sayısının subjektif olduğu ve günlük değişimler gösterdiği, sedimentasyondaki artışın gebelikteki plasma protein artışına bağlı olduğu belirtilmiş ve bunların enfeksiyonu belirlemede yetersiz kaldığına işaret edilmiştir (79).

Potkul ve ark. 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada; daha önceki çalışmalara dayanarak, gebelerde 0.7 mg/dl'nin üzerindeki CRP değerlerini pozitif olarak kabul etmişler ve membranları intakt preterm eylemli 40 gebede CRP değeri ve tokolizin başarısı arasındaki korelasyonu değerlendirmişlerdir. Buna göre negatif CRP değeri olan 24 hastanın 23'ünde (% 95.8) tokoliz başarılı olmuş, bunlarda doğum ortalama 35.5 gün geciktirilmiş, doğumda ortalama gebelik yaşı 36.9 hafta olmuştur. Pozitif CRP değeri olan 16 hastanın ise sadece 6'sında (% 37.5) tokoliz başarılı olmuştur. Bu olgularda doğum ortalama 14.4 gün geciktirilebilmiş, doğumda ortalama gebelik yaşı 33.2 hafta olmuştur (80).

Watts ve ark. CRP seviyelerinin gebelik yaşı ile korelasyon gösterdiğini bildirdi. 1.5 mg/dl'nin üzerindeki değerlerin oranı 22.-24. gebelik haftasında %67, 25.-28. gebelik haftasında %42, 29.-32. gebelik haftasında %29, 33.-34. gebelik haftalarında ise %23 idi (81).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Ocak 1996 - Kasım 1996 tarihleri arasında, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde, membranları intakt, preterm eylem tanısı ile izlenen 24 - 37 gebelik haftaları arasındaki 52 gebe üzerinde yapılmıştır.

Çalışma grubuna alınan gebelerde, preterm eylem tanısı şu şekilde konulmuştur:

- Elektronik fetal monitör ile gösterilen, 20 dak. içerisinde en az 4 ağrılı, düzenli kontraksiyonun gözlenmesi ve/veya
- İlerleyici servikal değişikliğin bulunması

Gebelik yaşı, hastaların son adet tarihine, varsa erken trimester ultrasonografi bulgularına ve çalışmaya alındıkları zaman yapılan ultrasonografi bulgularına göre belirlenmiştir.

Preterm eyleme yol açabilecek erken membran rüptürü, çoğul gebelik, plasenta previa, ablatio plasenta, uterin anomali, fetal anomali veya fetal ölüm, polihidramnios, maternal hipertansiyon, diabet, veya servikal serkilaj gibi diğer etyolojik faktörlere sahip hastalar ile, bir hafta içerisinde akut enfeksiyöz bir hastalık geçirmiş veya antibiyoterapi almış hastalar serum CRP seviyesinin etkileneceği gözönüne alınarak, çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Hastalara klinik değerlendirmeye uygun olarak yatak istirahati, intravenöz hidrasyon, intravenöz ve sonrasında oral ritodrin ile tokolitik tedavi yapılmıştır. Tokolitik tedaviye, ileri derecede servikal efasman veya dilatasyonla karşılaşıldığında (4 olgu), başvurulmamıştır. Ayrıca bazı hastalara (33 olgu) fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla kortikosteroid tedavisi (12 saat ara ile toplam 2 kez 12 mg. betametazon im.) uygulanmıştır.

CRP Ölçümü

CRP ölçümü için hastalardan kan örneği alınmış ve pıhtılaşması sağlandıktan sonra 5 dakika santrifüje edilmiştir.

Elde edilen serumlarda CRP tayini, Behringwerke AG firmasının Turbitimer isimli serum proteini ölçme cihazında, immunoturbidimetrik metotla kantitatif olarak ölçülmüştür.

Takdim şekli: Turbiquant 20 ml'lik vial içinde, +2 ile +8 °C arasında saklanan antiserum miyarı. Turbiquant CRP kod no: OUSD (her serum proteini için spesifik miyar mevcut)

Kompozisyon: Turbiquant CRP miyarı, insan CRP'si ile immunize olmuş tavşanlardan elde edilen sıvı antiserum, cihaz için uygun kullanım sağlayan tampon solüsyon ve mikrobial kontaminasyona karşı koruyucu solüsyondan oluşmuştur.

Prensip; Bu immunokimyasal reaksiyon, CRP içeren serum örneği ile miyardaki spesifik antikorların immunkompleks oluşturmasına dayanır. Bu reaksiyon fotometrik olarak ölçülebilir. Sonuçlar referans miyarı ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

Elde edilen serumlar mümkün olduğu kadar taze (+2 ile +8 °C 'de maksimum 8 gün saklanabilir) kullanılmalıdır. Bunun yanında derin dondurucuda muhafaza edilebilir.

Serum örneğinin dilüe edilmesine gerek yoktur.

CRP tayini için 50 µl'lik serum örneği yeterlidir. Her ölçüm için 500 µl'lik miyar gereklidir. Elde edilen sonuçlar otomatik olarak hesaplanır ve isteğe göre g/lt, mg/l veya mg/dl cinsinden verilir. Bu yöntemin ölçüm aralığı 0.5 - 60 mg/dl'dir. Referans aralığı < 0.5mg/dl'dir.

Amniosentez

Çalışmaya alınan hastalara, amnios mayii elde edebilmek için ultrasonografi rehberliğinde transabdominal amniosentez yapılmıştır. Ultrasonografi yardımı ile Vintzileos (82) kriterlerine uygun olan olgularda (amnios sıvısı poşu vertikal çapının 1-2 cm ve daha büyük olduğu) işlemin yapılacağı saha belirlendi. Saha Betadine solüsyonu ile boyanarak, steril kompreslerle örtüldü. Ponksiyon yapılacak yerin Citanest ile anestezisi sağlandı. 20'lik ponksiyon iğnesi ile, ultrasonografi rehberliğinde belirlenen sıvı cebine girilerek 10 cc kadar sıvı aspire edildi.

Bakteriyoloji

Alınan sıvı örneği steril şartlarda derhal bakteriyoloji laboratuvarına gönderildi. Sıvı örnekleri derhal anaerob, aerob genital mycoplasma besiyerlerine ekilerek bakteri izolasyonu ve identifikasyonu sağlandı. Kalan sıvı örneklerinde gram frotti yapıldı.

Anaerob kültür için, materyal bekletilmeden, Hemin ve K takviyeli, at kanlı anaerobik kanlı agara çift ekim yapıldı. Ekimler 37°C'de dört gün enkübe edildi. Anaerob ortam sağlanması için BBL - GasPak Anaerobik System Envelopes, Becton Dickonson Microbiology System, Cockeysville, MD21030 USA kiti kullanıldı.

Aerob kültür için, %5 koyun kanlı agar, endo agar, Sabouraud Dekstroz agara ekim yapıldı. Ekimler 37°C'de 48 saat enkübe edildi.

Üreme gösteren bakteri kolonileri, gram boyama ve biokimyasal özellikleri test edilerek, identifiye edildi.

Kalan materyal, 3000 devirde 20 dakika santrüfuj edildi. Elde edilen sedimentten alınan bir miktar örnek, rutin gram ve Giemsa ile boyanarak incelendi.

Sedimentten alınan bir miktar örnek, Mycoplasma IST, Biomerieux SA -France ürogenital mycoplasma kültür ve identifikasyon testi kitlerine alınarak, genital mycoplasma açısından incelendi.

Ayrıca her hastada hemogram bakılarak lökosit sayısı belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizi SPSS Soft ware istatistik programı kullanılarak bilgisayar yardımı ile yapıldı. Ortalamalar arasındaki farkın önemlilik kontrolü için Mann Whitney U testi, oranlar arasındaki farkın önemlilik testi için Fisher kesin ki kare testi ve ki kare testleri, kullanıldı. İki değişkenler arasındaki ilişki kontrolü Spearman Korelasyon testi ile yapıldı.

BULGULAR

Olgularımızın 20'si term (≥ 37 hafta), 32' si preterm (<37 hafta) olarak doğum yaptılar.

Olgularımızın yaş ortalaması 22.5 ± 4.2 (Min: 16.0, max: 36.0), gravida ortalaması 1.7 ± 0.8 (min: 1.0, max: 4.0), parite ortalaması 0.5 ± 0.7 (min: 0, max: 2.0), CRP ortalaması 1.8 ± 1.5 (min:0.5, max: 7.0) idi.

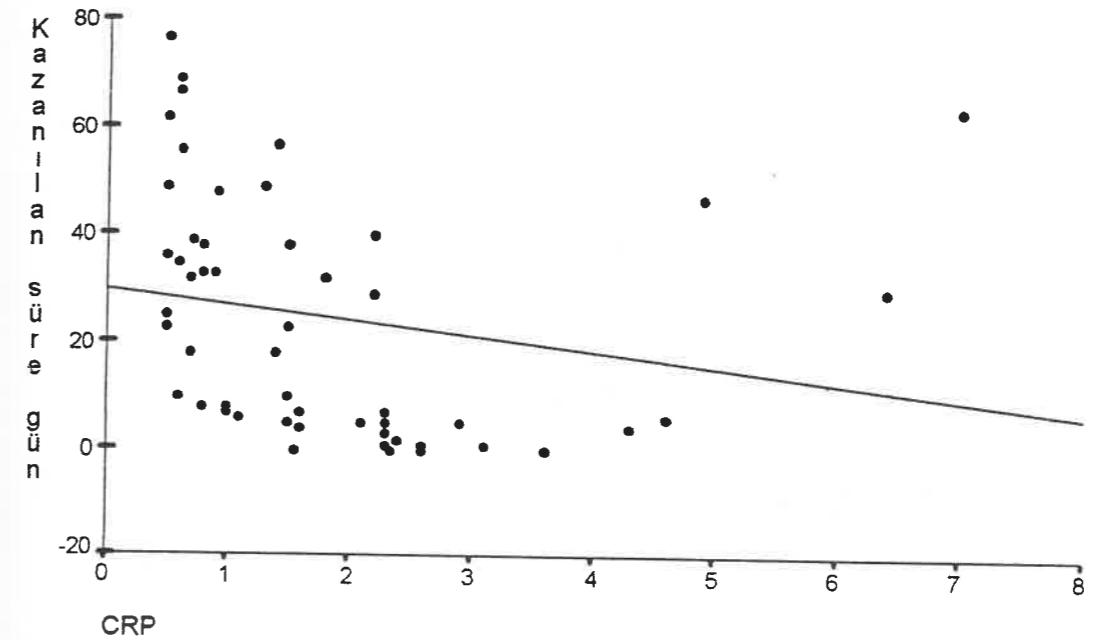
Tablo 1 de term ve preterm doğuran olgulardaki maternal demografik özellikler ve muayene bulguları karşılaştırılmıştır. Maternal yaş, gebelik haftası, gravida, parite ve lökosit sayısı bakımından iki grup arasında farklılık yok iken; servikal dilatasyon, efasman ve CRP düzeyleri, preterm doğuran olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu.

TABLO 1 : Term ve preterm doğuran olgulardaki maternal demografik özellikler ve muayene bulguları

	Term n = 20	Preterm n = 32	p
Yaş	22.6 ± 4.5	22.3 ± 4.0	>0.05
Gravida	1.7 ± 1.0	1.7 ± 0.8	>0.05
Parite	0.55 ± 0.8	0.4 ± 0.6	>0.05
Gebelik haftası	31.4 ± 1.8	31.8 ± 2.2	>0.05
Dilatasyon (cm)	1.1 ± 0.9	2.7 ± 1.9	<0.001
Efasman	15.5 ± 23.0	44.8 ± 32.0	<0.001
CRP (mg/dl)	1.4 ± 1.6	2.1 ± 1.3	$= 0.004$
Lökosit ($\times 1000/\text{mm}^3$)	10.1 ± 3.0	13.5 ± 6.7	>0.05

Grafik 1 de CRP maternal serum düzeyleri ile tokoliz ile kazanılan süre arasındaki ilişki gösterilmiştir. CRP düzeyi ile tokoliz ile kazanılan süre arasında ileri anlamlı negatif korelasyon saptandı (Spearman korelasyon testi, $r = -0.56$, $p < 0.0001$).

GRAFİK 1 : Serum CRP düzeyi ile kazanılan süre ilişkisi



CRP

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

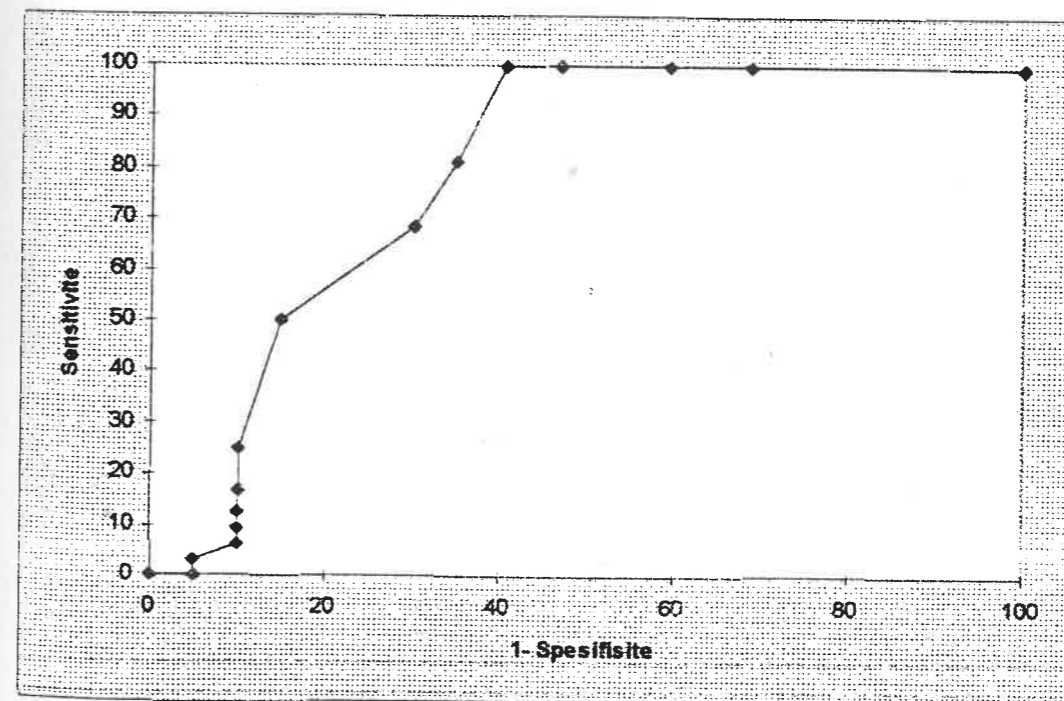
Tablo 2 de CRP'nin farklı eşik değerlerinin, preterm doğumu prediksyondaki sensitivite, spesifisite ve 1-Spesifisite değerleri görülmektedir. CRP eşik değeri 2.0 mg/dl olarak alındığı zaman, sensitivite, spesifisite ve 1-spesifisite değerleri sırası ile % 50, %85 ve % 15 iken; eşik değer olarak 2.5 mg/dl alındığı zaman aynı oranlar sırası ile %25, %90 ve % 10 olarak hesaplandı.

Grafik 2 de CRP'nin farklı eşik değerlerinin preterm doğum yapan olguları prediksyondaki sensitivite ile yalancı pozitiflikleri arasındaki ilişki ROC (Receiver Operating Curve) grafiği ile gösterildi. Grafik 2 ve Tablo 2'nin incelenmesinden, preterm doğumun prediksyonunda en uygun CRP eşik değerinin 2.0 mg/dl olduğuna karar verildi.

Tablo 2: CRP'nin belirlenen farklı eşik değerlerinin, term doğumu prediksyondaki sensitivite, spesifisite, ve 1- spesifisite

Cut off (mg/dl)	Sensitivite	Spesifisite	1-Spesifisite
≥ 0.5	100.0	0.0	100.0
≥ 1.0	81.2	65.0	35.0
≥ 1.5	68.7	70.0	30.0
≥ 2.0	50.0	85.0	15.0
≥ 2.5	25.0	90.0	10.0
≥ 3.0	16.6	90.0	10.0
≥ 3.5	12.5	90.0	10.0
≥ 4.0	9.4	90.0	10.0
≥ 4.5	6.2	90.0	10.0
≥ 5.0	3.1	95.0	5.0
≥ 5.5	3.1	95.0	5.0
≥ 6.0	3.1	95.0	5.0
≥ 6.5	0.0	95.0	5.0
≥ 7.0	0.0	100.0	0.0

GRAFİK 2: Farklı CRP düzeylerinin preterm doğumu prediksyondaki yanlış pozitiflik ile sensitiviteyi arasındaki ilişkiyi gösteren ROC (Receiver Operating Curve) grafiği



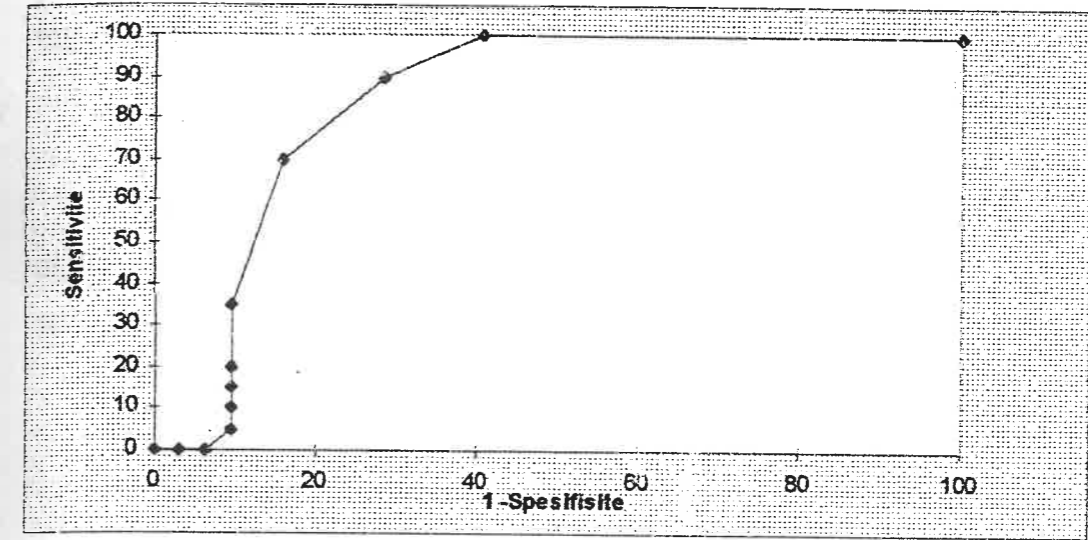
Tablo 3 de farklı CRP maternal serum düzeylerinin 7 günden önce oluşacak doğumu prediksyondaki sensitivite, spesifisite ve yalancı pozitiflik oranları görülmektedir. Görüldüğü üzere, eşik değer olarak 1.5 mg/dl alındığı zaman sensitivite, spesifisite ve 1-spesifisite oranları % 90, %71.9 ve %28.1 iken, eşik değer 2.0 mg/dl alındığında oranlar %70, %84.4, %15.6 olarak hesaplandı.

Grafik 2 de, CRP'nin farklı eşik değerlerinin 7 günden önce oluşacak doğumu prediksyondaki senssitivite ile yalancı pozitiflik oranları arasındaki ilişkiyi gösteren ROC grafiği görülmektedir.

Tablo 3: Farklı CRP eşik değerlerinin 7 günden önce doğumu prediksyondaki sensitivite, spesifisite ve 1-spesifisite

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

Grafik 3: 7 günden önce doğumu prediksyonda, farklı CRP eşik değerlerinin sensitivite ile yalancı pozitiflikleri arasındaki ilişkiyi gösteren ROC grafiği



Tablo 3 ve Grafik 3 birlikte değerlendirildiği zaman, 7 günden önce doğumun prediksyonu için kullanılabilir en uygun CRP eşik değerinin 1.5 mg/dl olduğuna karar verdik ve olgularımızdaki sonuçları karşılaştırırken bu değeri esas aldık.

Tablo 4 te, CRP serum düzeyi, 1.5 mg/dl den düşük ve yüksek olan olgulardaki maternal demografik özellikler, muayene bulguları ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Olgularımızın 27'sinde CRP düzeyi ≥ 1.5 mg/dl ve 25'inde < 1.5 mg/dl idi. CRP düzeyi bu değerin altında ve üstündeki olgular arasında maternal yaş, gravida, parite, gebelik haftası bakımından istatistiksel fark yoktu. Olgular muayene bulguları bakımından karşılaştırıldığı zaman CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgularda servikal dilatasyon ve efasmanın daha fazla olduğu saptandı ($p < 0.01$ ve $= 0.005$).

CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgulardaki doğum haftası küçük (ort. 33.4 ± 3.2 hafta) ve tokoliz ile kazanılan süre (ort. 13.7 ± 17.5) daha az idi.

CRP \geq 1.5 mg/dl olan olgularda, amnios sıvısı kültür pozitifliği oranı ve Gram frottide bakteri ve/veya lökosit saptanma oranı, <1.5 mg/dl olan olgulara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırası ile %18.5 e karşılık %8.0 ve %18.5 e karşılık % 12.0).

TABLO 4: CRP düzeyi 1.5 mg/dl eşik değerinden yüksek ve düşük olan olgulardaki maternal demografik özellikler, muayene bulguları, bakteriyolojik inceleme sonuçları ve gebelik sonuçlarının karşılaştırılması.

	CRP \geq 1.5 mg/dl (n= 27)	CRP <1.5 mg/dl (n= 25)	p
Yaş	22.3 \pm 4.5	22.6 \pm 3.9	> 0.05
Gravida	1.6 \pm 0.8	1.8 \pm 0.9	> 0.05
Parite	0.4 \pm 0.6	0.5 \pm 0.7	> 0.05
Gebelik Haftası	31.4 \pm 2.4	31.9 \pm 1.7	> 0.05
Dilatasyon (cm)	2.7 \pm 2.1	1.4 \pm 1.0	< 0.01
Efasman	45.7 \pm 33.3	20.4 \pm 25.2	= 0.005
Doğum Haftası	33.4 \pm 3.2	37.0 \pm 2.1	< 0.0001
Lökosit (x1000/mm ³)	14.0 \pm 7.3	10.5 \pm 3.0	>0.05
A.S.Kültür Pozitifliği	5 (% 18.5)	2 (% 8.0)	>0.05
A.S. Gram Frottide Lök. ve/ veya bakteri varlığı	5 (% 18.5)	3 (% 12.0)	>0.05
Kazanılan süre (gün)	13.7 \pm 17.5	36.1 \pm 21.1	<0.0001
Prerterm Doğum	22 (% 81.4)	10 (% 40.0)	= 0.002

Tablo 5 te, amnios sıvı kültüründe üreme olan ve gram frottide bakteri ve/veya lökosit saptanan olgulardaki üreyen mikroorganizma türleri, CRP değerleri, gebelik haftaları ve doğum haftaları gösterilmiştir.

TABLO 5: Amnios sıvı kültüründe üreme olan ve gram frottide bakteri ve/veya lökosit saptanan olgular.

Olgu Sıra No	Kültür	Gram Frotti	CRP (mg/dl)	Gebelik Haftası	Doğum Haftası
2	Uroplasma	-	0.7	33	37.4
3	Koa (-)Staf.	-	3.6	29	29
4	Uroplasma	Lökosit	2.3	30	31
5	-	Bakteri	1.1	32	33
6	Staf. Aureus	-	0.8	34	39.3
9	-	Bakteri	0.6	32	37
10	-	Bakteri	0.9	34	38.6
12	-	Bakteri	1.8	33	37.5
14	Uroplasma	-	1.5	33	33.7
21	-	Lökosit	2.6	33	33
43	B-Hem.Strep.	Bakteri	2.3	32	32
44	A-Hem.Strep	Bakteri	1.5	29	29

Tablo 6 da, neonatal komplikasyon saptanan olgulardaki CRP düzeyleri ve bakteriolojik sonuçlar görülmektedir.

TABLO 6: Neonatal komplikasyon olguların dökümü

Olgu Sıra No	CRP (mg/dl)	RDS	Sepsis	A.S. Gram Frotti	A.S. Kültür
3	3.6	+	-	-	+
4	2.3	-	+	-	+
11	0.6	+	-	-	-
15	1.6	+	-	-	-
16	2.4	+	-	-	-
26	0.5	+	-	-	-
36	2.3	+(Ex.)	-	-	-
43	2.3	+	+	Bakteri	+
44	1.5	+	+	Bakteri	+
47	2.9	+(Ex.)	-	-	-
48	2.3	+	-	-	-

Tablo 7 de, CRP \geq 1.5 mg/dl ve < 1.5 mg/dl olan olgular neonatal sonuç bakımından karşılaştırılmıştır.

TABLO 7: CRP değeri ile neonatal sonuç ilişkisi

	CRP \geq 1.5 mg/dl n = 27	CRP < 1.5 mg/dl n = 25	p
RDS	8 (%29.6)	2 (%8.0)	= 0.05
Neo.Sepsis	3 (% 11.1)	0 (% 0)	>0.05
Exitus	2 (%7.4)	0 (% 0)	>0.05

TARTIŞMA

Preterm eylem olgularının yaklaşık %35-40'ının korioamnionitis ve düşük dereceli enfeksiyon ile birlikte olduğu bildirilmektedir (28). Birçok araştırmada kullanılan subklinik intrauterin enfeksiyon, subklinik korioamnionitis, sessiz amnionitis, gizli amniotik sıvı enfeksiyonu gibi isimler bu tür bir enfeksiyonu tanımlamaktadır (4).

Bobbitt ve ark. intakt membranlı erken doğum eylemi olan hastaların %25'inde, "klinik enfeksiyon belirtileri bulunmadan" amnion sıvısında bakterial kolonizasyon olduğunu görmüşler ve bunların tokolize rağmen 48 saat içerisinde doğum yaptıklarını gözlemlemişlerdir (30). Benzer çalışmalar 1979'da Naeye tarafından, 1988'de Romero ve Mazor tarafından yapılmış ve klinik enfeksiyon belirtileri göstermeyen intrauterin enfeksiyonların %15 ile %25 arasında preterm doğuma neden olduğunu göstermişlerdir (29,34).

Handwerker ve ark., tokoliz başarısızlığı ile CRP değerinin ≥ 0.8 mg/dl olması arasında ilişki saptamışlardır (83). Bu otörler, başarısız tokoliz ile subklinik intrauterin enfeksiyon arasında bir ilişkinin var olduğunu ve enfeksiyonun araştırılması için nonspesifik bir markerin (CRP) kullanılmasının mantıklı olacağını göstermişlerdir.

Dodds W.G. ve ark, CRP artışının nedenine bakmaksızın maternal CRP>0.8 mg/dl olduğu zaman standart tokoliz yöntemlerinin gebeliği 7 günden fazla uzatmada başarılı olma olasılığının düşük olduğunu; bu değer üzerindeki CRP değerinin tokolizin başarısını belirlemedeki sensitivite, spesifisite ve prediktif değerlerini sırası ile %85, %71, %81 olarak saptamışlardır (84).

Biz, tokoliz ile 7 günden fazla gün kazanılmasını prediksyonda en uygun CRP düzeyinin 1.5 mg/dl olduğunu saptadık. Bu değer preterm doğumu prediksyondaki sensitivite, spesifisite ve yalancı pozitiflik oranlarını % 90.0, % 71.9 ve % 28.1 olduğunu belirledik.

Watts ve ark, amniosentez yapılan intakt membranlı olgularda, CRP yüksekliği ile amnion sıvısında pozitif bakteri kültürü arasında güçlü bir ilişki saptadılar. Kültürü pozitif olan 11 hastanın hepsinde CRP değeri 1.5 mg/dl'nin üzerindeyken, kültürü negatif olan hastaların sadece % 24'ünde CRP'i yüksek buldular ($p < .001$). Bu otörler, preterm travayda olup CRP >1.5 mg/dl olan olgularda 7 günden önce doğum oranını, < 1.5 olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek buldular (%79'a karşılık, % 33, $p < 0.001$). Yedi gün içerisinde doğum yapan hastalarda, yüksek CRP değerleri ile klinik korioamnionitis ve neonatal mortalite arasında ilişki saptadılar. Sonuç olarak, CRP'nin, intakt membranlı preterm eylem olgularında amnion sıvısı enfeksiyon riskini belirlemede yararlı bir parametre olduğunu, amniosenteze gerek olup olmadığını ve antibiyotik tedavisinin yerinin belirlenmesinde kullanılabileceğini vurguladılar (81).

Biz de aynı eşik değere göre olgulardaki sonuçları karşılaştırdığımızda bu çalışmadakine benzer sonuç elde ettik.

Biz, çalışmamızda, CRP düzeyi ile kazanılan süre arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık ($r = -0.56$, $p < 0.0001$). CRP ≥ 1.5 olan olguların % 66.7'sine karşılık <1.5 olan olguların % 8.0'inde tokoliz ile kazanılan süre 7 günden az idi ($p < 0.00001$). Ayrıca kazanılan total gün sayısı, CRP ≥ 1.5 olan olgularda <1.5 olan olgulardan az idi (13.7 ± 17.5 güne karşılık 36.1 ± 21.1 gün, $p < 0.00001$).

Çalışmamızda, CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgularda, oransal olarak yenidoğan sepsisi ve RDS daha fazla görülmüştür (ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu). Bunun nedeni CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgularda ortalama doğum haftasının daha küçük olması idi. Buna dayanarak CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgularda preterm doğum olasılığının daha yüksek olması ve bu bebeklerde prematüriteye bağlı RDS ve sepsis gelişme oranının daha yüksek olması beklenebilir.

CRP düzeyleri normal olan preterm travay olgularının % 94-96'sına karşılık, CRP düzeyleri yüksek olguların % 27-38'inde travayın başarılı olarak durdurulabileceği ileri sürülmüştür (80,83).

Biz de çalışmamızda, CRP düzeyi 1.5 mg/dl eşik değerinden yüksek olan olgulardaki preterm doğum oranını daha yüksek bulduk (% 81.4'e karşılık %40.0, $p<0.002$). CRP eşik değeri 1.5 mg/dl'den yüksek olan olgularımızda, düşük olanlara göre amniosentez sıvısının gram yaymasında bakteri ve/veya lökosit saptanması oranı ve kültürde üreme olma oranı daha yüksek idi, ancak istatistiksel olarak bu farkı anlamlı bulmadık (%18.5'e karşılık %12.0, $p>0.05$; %12.5'e karşılık %8.0, $p>0.05$). Olgularımızın hiçbirinde koryoamnionit kliniği gelişmedi.

Watts ve arkadaşları, CRP düzeyleri ile Bishop skoru arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, Bishop skoru 0-5 arasındaki olgularda ortalama CRP seviyesi 0.7 mg/dl, skoru 6-8 olanlarda 1.4 mg/dl ve skoru 8'den büyük olanlarda ise yine 1.4 mg/dl olarak saptanmıştır (81).

Cammu ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmada, termde 4 cm'den fazla dilatasyonu olan eylemdeki kadınların % 29'unda CRP değerini 1.25 mg/dl ve üzerinde bulmuşlardır. Buradan da enfeksiyon olmaksızın doğum eyleminin kendisinin CRP'yi yükselttiği sonucuna varılmıştır (58). Biz, çalışmamızda, CRP düzeyi 1.5 mg/dl den fazla olan olgularda servikal dilatasyon ve efasman anlamlı olarak yüksek bulduk (2.7 ± 2.1 cm' ye karşılık 1.4 ± 1.0 cm, $p<0.01$ ve 45.7 ± 33.3 e karşılık 20.4 ± 25.2 , $p<0.005$).

1983 yılında Farb ve ark. yaptığı bir çalışmada, yüksek CRP değerlerinin koryoamnionitisin klinik ve histopatolojik tanısı ile uyum göstermediği saptanmış ve CRP'nin patognomik bir bulgu olmaktan çok, diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesinin gerektiği bildirilmiştir (85).

Romem ve ark. 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada, CRP'nin koryoamnionitis tanısı koymada, diğer laboratuvar yöntemlerinden daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu, İsmail ve ark. ise 1985 yılında yaptıkları çalışmalarında klinik ve histopatolojik koryoamnionitis ile CRP'nin diğer parametrelere göre daha yüksek sensitiviteye ancak daha düşük spesifisiteye sahip olduğunu göstermişlerdir (86,69).

Bizim çalışmamızda, kandaki lökosit değerlerine bakıldığında, preterm doğum yapan olgularda lökosit sayısı 13.5 ± 6.7 iken, term doğum yapanlarda 10.1 ± 3.0 idi, arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$)

Handwerker ve ark. 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada, subklinik enfeksiyonun, membranları intakt preterm eylem olgularının önemli bir nedeni olduğu ve enfeksiyon varlığında tokolize cevabın azaldığı belirtilmiştir. Çalışmada nonspesifik bir enfeksiyon belirleyicisi olarak CRP'nin varlığının veya yokluğunun, tokolizin başarısı veya başarısızlığı ile korole olduğu gösterilmiştir. Membranları intakt preterm eylemli 15 gebeden tokolizin başarısız olduğu 11'inde CRP pozitif olarak bulunmuş, tokolizin başarılı olduğu 35 gebeden 33'ünde CRP negatif bulunmuştur. Başarısız tokolizin belirlenmesinde CRP'nin sensitivitesi %85, spesifitesi %89 olarak bulunmuştur. Çalışmada ayrıca enfeksiyonu kanıtlamak için sadece CRP pozitif olan olgularda amniosentezin gerekli olabileceği, CRP negatif olgularda amniosentezin gerekmeyeceği bildirilmiştir (83).

Ernest ve ark. 1987 yılında yaptıkları bir çalışmada, daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak, CRP'nin erken membran rüptürlü veya intakt membranlı preterm eylem olgularında, enfeksiyöz morbiditeyi göstermedeki sensitivitesi %30-70, spesifitesi %37-61, pozitif prediktif değerini %9-18, negatif prediktif değeri %87-93 olarak saptanmıştır. Çalışmada, normal CRP değerlerinin intakt membranlı preterm eylem veya erken membran rüptürü olgularının değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği ancak yine de bu hastaların 8'de 1'inde ciddi maternal veya neonatal enfeksiyon gelişebileceği, bunun yanında, yüksek CRP seviyelerinin 5 hastadan sadece birinde enfeksiyöz morbiditeyi gösterebileceğini ve uygun bir parametre olmadığı sonucuna varmışlardır (87).

Cammu ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışmalarında, CRP değerlerinin, tokoliz üzerine etkilerini ve plasental histoloji ile olan ilişkisini araştırmışlardır. 53 membranları intakt preterm eylemli gebelerde pozitif CRP seviyelerinin tokolizin başarısını belirlemedeki prediktif değeri % 64 olarak bulunmuştur. Ancak hastalarda amnionitis dışında CRP pozitifliği yaratacak diğer faktörler elimine edildiğinde (en önemli faktör üriner sistem enfeksiyonu olarak görülmektedir) bu oran %90'a çıkmıştır. Çalışmada pozitif CRP değerleri arttıkça preterm doğum oranının da arttığı belirtilmekteydi. Preterm doğum yapan 21 hastanın 13'ünde (%62) CRP değeri 2.5 mg/dl'nin üzerindeyken, termde doğum yapan 66 kontrol grubu hastasının yalnızca 1'inde (%2) CRP değeri 2.5mg/dl'nin üzerindeydi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. CRP seviyesinin tokolizin başarısını belirlemedeki yerinin, ancak diğer faktörler elimine edildiği takdirde değerli olabileceği belirtilmiştir (58). Yüksek CRP seviyesinin enfeksiyöz morbiditeyi belirlemedeki güvenilirliğinin az olması ve intakt membranlı preterm eylem olgularında yönetimi değiştirmeyeceğinden, klinik kullanımın sınırlı olduğu sonucuna varılmıştır (58). Bizim çalışmamızdaki preterm doğum yapan toplam 32 olgudan 22'sinde (%68.7) CRP ≥ 1.5 mg/dl iken, 10' unda (%31.3) CRP < 1.5 mg/dl idi.

Mazor ve ark. 1993 yılında, intakt membranlı preterm eylem gösteren 45 gebelerde CRP seviyesi ile intramniotik enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Transabdominal yol ile amniosentez yapılan gebelerin 7'sinde (%14.6) amnion sıvısı kültüründe bakteri üremiştir. 16 gebede (%33.3) pozitif CRP seviyesi elde edilmiştir. CRP pozitif veya negatif olan gebeler arasında, prematürite oranı veya amniotik kavitedeki mikrobial invazyon prevalansı arasında anlamlı fark yoktu. Yüksek CRP düzeyinin intraamniotik enfeksiyonun diağnozundaki sensitivitesi (%71.5), spesifisitesi (%75.2), pozitif prediktif değeri (%31.3) oldukça düşük bulunmuştur. Buna karşılık yüksek negatif prediktif değeri (%93.8); negatif CRP değerleri ile birlikte giden intakt membranlı preterm eylem olgularında intraamniotik enfeksiyon oranının çok düşük olduğunu göstermekte ve rutin amniosentez uygulamasının gerekmediği sonucuna vardırılmaktadır (88). Bizim çalışmamızdaki amnios sıvı kültüründe 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 olarak saptadık (%81.4 e karşılık %40, $p < 0.002$).

SONUÇ

Preterm eylemli 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 spesifisite ile belirleyebilir; ancak, % 28.1'lik yanlış pozitiflik oranı göz önüne alınacak olur ise, tek başına CRP ile bu yönde tahminde bulunulmasının yetersiz olacağını düşündürmektedir. Bunun nedeni, CRP'nin enfeksiyon dışı nedenler ile de artabilecek nonspesifik bir parametre olmasından kaynaklanmaktadır.

CRP düzeyinin yüksek olduğu olgularda, amnios sıvısı kültüründe üreme ve gram frottide bakteri ve/veya lökosit saptanma oranının yüksek olduğu dikkate alınır ise ve bu olgularda tokolizde 7 günden fazla süre kazanılma şansı ve kazanılan total süre azlığı dikkate alınır ise bu olgularda terapötik antibiyotik kullanımının tokolizin başarı şansını arttırabileceği düşünülebilir. Ancak bu görüş, prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile kanıtlanmalıdır. Winkler ve ark, 181 preterm eylem olgusu üzerinde yaptığı bir çalışmada, tokolitik tedavi sırasında yüksek CRP düzeyi gösteren (> 0.5 mg/dl) 97 gebeden 51'ine ek olarak antibiyoterapi uygulamış ve bunlarda postpartum endometrit semptomlarının, aynı şekilde yüksek CRP seviyesi gösteren ancak antibiyoterapi uygulanmayan 46 hastadan anlamlı olarak az görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu etki normal CRP düzeyi gösteren (< 0.5 mg/dl) preterm eylemli olgularda görülmemektedir. Winkler ve ark. bulgularına dayanarak, yüksek CRP seviyeleri ile seyreden preterm eylemli olgularda postpartum enfeksiyöz komplikasyonların daha sık görüldüğü ve antibiyotik kullanımı ile sadece gebelik süresini uzatmakla kalmayıp aynı zamanda bu tür komplikasyonların azaltılmasında da fayda sağlanacağı sonucuna varmışlardır (89).

CRP düzeyi 1.5 mg/dl den yüksek olan olgularda 7 günden az süredeki doğum oranının yüksek olduğu dikkate alınır ise , bu olgularda daha sonra ortaya çıkabilecek prematurite ve RDS risklerine karşı gerekli önlemlerin alınması konusunda klinisyene uyarıcı olabilir. Bu olgularda, fetal akciğer maturasyonunu arttırmaya yönelik uygulamalara vakit geçirmeden başlanmasının faydalı olabileceği söylenebilir.

CRP düzeyinin 1.5 mg/dl'den yüksek olduğu olgularda, amniosentezde bakteri saptanması (sessiz koryoamnionit) oranının yüksek olduğu dikkate alınır ise (her ne kadar çalışmamızda bu bakımdan istatistiksel fark yok ise de), bu annelerin bebeklerinde daha sonra ortaya çıkabilecek sepsis ve diğer enfeksiyöz komplikasyonların neonatal morbidite nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Bu yenidoğanlarda bakteriyolojik incelemenin yapılması ve gerekli olgularda antibiyoterapinin başlanması düşünülebilir.

İntakt membranlı preterm eylem etyolojisinde, intrauterin subklinik enfeksiyonun rolü, birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. 1979'da Naeye, 1981'de Bobitt, 1988'de Romero tarafından yapılan çalışmalarda, klinik olarak enfeksiyonu belirtisi vermeyen preterm eylem olgularının amnios sıvısı incelendiğinde %15 ile %25 arasında değişen oranlarda bakteri varlığı saptanmıştır (29,30,34). Bu oranı, Watts %19, Mazor %14.6, Leigh %12 olarak bulmuşlardır (90, 88, 91). Wallace ise sadece %4 oranında bakteri varlığı saptamıştır (92). Bizim çalışmamızda, amnios sıvısında kültür pozitifliği ile tanısı konulan intrauterin subklinik enfeksiyon oranı literatür ile uyumlu idi (%13.5).

CRP'nin, intrauterin subklinik enfeksiyonu belirlemedeki yerini gösteren çalışmalara bakıldığında; Watts'ın 1993 yılındaki çalışmasında, amnios sıvısında bakteri varlığı saptanan olguların tümünde CRP değeri 1.5 mg/dl'nin üzerinde iken, bakteri saptanmayan olguların sadece %24'ünde CRP 1.5 mg/dl'nin üzerinde idi (81). Mazor ise, yüksek CRP değerlerinin intrauterin enfeksiyonun diağnozundaki sensitiviteyi %71.5, spesifisiteyi %75.2, pozitif prediktif değeri %31.3, negatif prediktif değeri %93.8 olarak bulmuştur (88). Bizim çalışmamızda, CRP değerinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olduğu olgularda kültür pozitifliği, 1.5 mg/dl'nin altında olduğu olgulardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesine rağmen oran olarak daha fazla idi (%18.5'e karşılık %12.0, $p>0.05$).

Handwerker'in 1984 yılında, Potkul'un 1985 yılında yaptıkları çalışmalarda, CRP düzeyleri ile tokolitik tedavi arasındaki ilişki araştırılmış ve CRP düzeylerinin normal olduğu preterm eylem olgularının %94-96'sında tokolitik tedavinin başarılı olduğu, CRP düzeylerinin yüksek olduğu olgularda ise ancak %27 ile %38 oranında başarılı sağlanabildiği görülmüştür (80,83). Watts, CRP düzeyleri 1.5 mg/dl'nin üzerinde olan olguların %79'unda, CRP düzeyleri 1.5 mg/dl'nin altında olan olguların ise %33'ünde, tokolitik tedaviye rağmen doğumun 7 gün içerisinde gerçekleştiğini bulmuştur (81). Bizim çalışmamızda, CRP düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olmasının tokolitik tedavinin başarısını belirlemedeki sensitivitesi %90.0, spesifisitesi %71.9, yalancı pozitifliği ise %28.1 idi.

Sonuç olarak, CRP, memebranları intakt preterm eylemli olgularda intrauterin enfeksiyonun patognomonik bir bulgusu olmaktan çok, diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde faydalı olabilecek bir parametredir.

ÖZET

Bu çalışma, membranları intakt, preterm eylem olgularında intrauterin subklinik enfeksiyonun rolü, CRP'nin subklinik enfeksiyonun belirlenmesindeki yeri ve CRP düzeyleri ile tokolitik tedavinin başarısı arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapıldı.

Çalışmamız, Ocak-1996 ile Kasım-1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde preterm eylem tanısı ile izlenen 24-37 gebelik haftaları arasındaki 52 gebe üzerinde yapıldı.

Tüm olgularda maternal serum CRP düzeyleri ölçüldü, ultrasonografi rehberliğinde transabdominal amniosentez yapılarak elde edilen amnios sıvısı bakteriyolojik incelemeye alındı.

CRP eşik değerinin 1.5 mg/dl olmasının, tokoliz ile kazanılan sürenin 7 günden az veya çok olmasını prediksyondaki sensitivitesi %90.0, spesifisitesi %71.9, yalancı pozitiflik oranı % 28.1 olarak bulundu.

Amnios sıvısında bakteri üreme oranı %13.5 olarak bulundu.

CRP düzeyi 1.5 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda, doğum haftası ortalama 33.4 ± 3.2 , tokolitik tedavi ile kazanılan süre ortalama 13.7 ± 17.5 gün iken, 1.5 mg/dl'nin altında olan olgularda, doğum haftası ortalama 37 ± 2.1 , tokolitik tedavi ile kazanılan süre 36.1 ± 21.1 gün idi. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen amnios sıvısı kültür pozitifliği CRP ≥ 1.5 mg/dl olan olgularda %18.5 iken, CRP < 1.5 mg/dl olan olgularda %8 idi.

Elde edilen sonuçlar, intakt membranlı preterm eylem olgularında, intrauterin subklinik enfeksiyonun rolünü destekler nitelikte idi. CRP'nin, intrauterin subklinik enfeksiyonu ve tokolitik tedavinin başarısını belirlemede etkin ve kolay uygulanabilir bir belirteç olmakla birlikte tek başına yeterli olamayacağı ve diğer parametrelerle birlikte kullanılmasının yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

LITERATÜR

1. Creasy R.K., Preterm labor and delivery (in): Creasy R.K., Resnik R.(eds.). Maternal Fetal Medicine - Principles And Practice. 1994 Saunders, Philadelphia: 494
2. Monthly Vital Statistics Report. Advance Report on Final Natality Studies, 1991; 40 (Supply): 8
3. Cooper R.L., Goldenberg R.L., Creasy R.K., et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. Am. J. Obst. Gynecol., 1993; 168:78
4. Cunningham F.G., MacDonald P.C., Leveno K.J., Gant N.F., Gilstrap III. L.C.(eds.). Williams Obstetrics: (19'th edition) 1993 Appleton and Lange, Connecticut: 853
5. Arias F., Tomich P. Etiology and outcome of low birth weight and preterm infants. Obst. Gynecol. , 1982; 60: 277
6. Illshy R., Thompson B. Social characteristics identifying women at risk for premature delivery (in), Turnbull A.C., Woodward F.P. (eds.). Prevention Of Handicap Through Antenatal Care, Amsterdam, Associated Scientific Publishers, 1976
7. Fedric J., Anderson A.B.M. Factors associated with spontaneous preterm birth. Br.J. Obst. Gynaecol. , 1976; 83: 342
8. Papiernik E., Kominski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. J. Perinat. Med. , 1974; 2: 30

9. Abrams B., Newman V., Key T., et al. Maternal weight gain and preterm delivery. *Obst. and Gynecol.* , 1989; 74: 577
10. Hediger M.L., Scholl T.O., Belsky D.H., et al. Patterns of weight gain in adolescent pregnancy: effects on birth weight and preterm delivery. *Obst. and Gynecol.* , 1989; 74: 6
11. Scholl T.O., Hediger M.L., Salman R.W., et al. Influence on prepregnant body mass and weight gain for gestation on spontaneous preterm delivery and duration of gestation during adolescent pregnancy. *Am. J. Hum. Biol.* , 1989; 1:657
12. Keirse M.J.N.C., Rush R.W., Anderson A.B., Turnbull A.C. Risk of preterm delivery or abortion. *Br. J. Obst. Gynecol.* ,1978; 85: 81
13. Roberts W.E., Morrison J.C., Hamer C., et al. The incidence of preterm labor and spesific risk factors. *Obs. and Gynecol.*,1990;76:855
14. Holbrook R.H.Jr., Laros R.K. Jr. Creasy R.K. Evaluation of a risk scoring system for prediction of preterm labor. *Am. J. Perinat.*, 1989; 6:62
15. Lockwood C.J. Th diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery (in): Pitkin R.M., Scott J.R. (eds). *Preterm Labor.Clinical Obst. and Gynecol.* 1995 Lippincoll-Raven Publishers, Philadelphia; 38, 4: 675
16. Anderson H.F., Nugent C.E., Wanty S.D., Hayashi R.H. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonografic measurement of cervical length. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1990; 163: 859
17. Gomez R., Galasso M., Romero R., Mazor M., Sorokin Y., Goncalves L., Treadwell M. Ultrasonografic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1994; 171: 956

18. Bessinger R.E., Compton A.A., Hayashi R.H. The presence or absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am.J. Obst. Gynecol.*, 1987; 157: 753
19. Lockwood C.J. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk and preventative therapies. *Curr. Opin. Obst. Gynecol.*, 1994; 6: 7
20. Kanayama N., Terao T. The relationship between granulocyte elastase activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obst. Gynecol. Scand.*, 1991; 70: 29
21. Kanayama N., Terao T. Granulocyte elastase in cervical secretions is a sensitive marker for preterm delivery. *J. Perinat. Med.*, 1991; 19:141
22. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische M.R., et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N. Eng. J. Med.*, 1991; 325: 669
23. Feinberg R.F., Kliman H.J., Lockwood C.J. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am. J. Pathol.*, 1991; 138: 537
24. Morrison J.C., Albert J.R., Mc Loughlin B.N., Whitworth N.S., Roberts W.E., Martin R.W. Oncofetal predictor of preterm delivery. *Am.J. Obst. Gynecol.*, 1993; 168:538
25. Hillier S.L., Witkin S.S., Krohn M.A., Watts D.H., Kiviat N.B., Eschenbach D.A. The relationship of amniotic fluid cytokines and prostaglandin E2 with preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis and chorioamnion infection. *Obst. and Gynecol.*, 1993; 81,6:941
26. Dray F., Frydman R. Primary prostaglandins in amniotic fluid in pregnancy and spontaneous labor. *Am. J. Obst. Gynecol.*;1976; 126:13

27. Gibbs R.S., Romero R., Hillier S.L., et al. A review of premature birth and subclinical infection. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1992; 166: 1515
28. Romero R., Avila C., Brekus C.A. Marotti R. The risk of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1991; 622: 355
29. Naeye R.L. Cotus and associated amniotic fluid infections. *N. Eng. J. Med.*, 1979; 301: 1198
30. Bobbitt J.R., Haslip C.C., Domato J.D. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1981; 140: 947
31. Driscoll SG. Pathology and the developing fetus. *Ped. Clin. North Am.* 1965; 12: 490
32. Blanc WA. Amniotic infection syndrome. *Clin. Obst. Gynecol.* 1959; 61: 705
33. Benirschke K. Routes and types of infection in the fetus and newborn. *Am. J. Dis. Child.* 1965; 28: 714
34. Romero R., Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin. Obst. Gynecol.*, 1988; 31: 553
35. Miller J.M., Pupkin M.J., Hill G.B. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1980; 136: 796
36. Galask R.P., Varner M.W., Petzold C.R., et al. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1984; 148:915
37. Gravett M.G., Hummer D., Eschenbach D.A., et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obst. Gynecol.*, 1986; 67: 229

38. Miller J.M. Genital Tract Infection and Premature Labor/Premature Rupture of the Membranes (in): Pastorek II J.G. (ed.). *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. 1994 Raven Press, New York
39. Bowdler N.C., Galask R.P. Amniotic Fluid and Its Relation to Infections (in): Pastorek II J.G. (ed.). *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. 1994 Raven Press, New York
40. Romero R., Quintero R., Emomian M., et al. Arachidonate lipoxigenase metabolites in amniotic fluid of women with intra - amniotic infection and preterm labor. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1987; 157: 1454
41. Romero R., Wu Y.K., Sirtori M., et al. Amniotic fluid concentrations of prostaglandin F 2 α , 13,14-dihydro,15 ketoprostaglandin F 2 α (PGFM) and 1 β - deoxy -13,14 dihydro 15 - keto-11,16 cyclo - prostaglandin E2 (PGEM-II) in preterm labor. *Prostaglandins*, 1989; 37:149
42. Lopez - Bernel A., Hansell D.J., Khang T.Y., et al. Prostaglandin F production by the fetal membranes in unexplained preterm labour and preterm labor associated with chorioamnionitis. *Br. J. Obst. Gynaecol.*, 1989 ;96: 133
43. Bennet P.R., Rose M.P., Myatt L., Elder M.G., Preterm labor: Stimulation of arachidanic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1987; 156: 649
44. Lamont R.F., Anthony F., Myat L., et al. Production of prostaglandin E2 by human amnion in invitro in response to addition of media conditioned by microorganisms, associated with chorioamnionitis and preterm labor. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1990; 162: 819

45. Ashraf A.K., 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*, 1990; 69,1:123
46. Romero R., Brody D.T., Oyarzun E., Mazor M., Wu Y.K., Hobbins J.C., Durum S.K. Infection and labor: III. interleukin - I: A signal for the onset of parturition. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1989; 160,5: 1117
47. Romero R., Manogue K., Mitchell D., et al. Infection and Labor IV. Cachetin tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989; 161:336
48. Dudley D.J., Troutman M.S., Aronea B.A., Edwin S.S., Mitchell M.D., Decidual cell biosynthesis of interleukin -6; regulation by inflammatory cytokines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 74: 884
49. Dudley D.J., Troutman M.S., Edwin S.S., Lundin S.S., Mitchell M.D. Biosynthesis of interleukin-6 by cultured human chorion leave cells: regulation by cytokines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 1081
50. 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 end preterm parturition. *Cytokine*, 1993; 5: 81
51. Romero R., Avila C., Sorthanam U., Sehgal P.B. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor: association with infection. *J. Clin. Invest.*, 1990; 85:1392
52. Matsuzaki N., Tonguchi T., Shimoya K., et al. Placental interleukin-6 production is enhanced in intrauterine infection but not in labor. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1993; 168: 94

53. Mitchell M.D., Dudley D.J., Edwin S.S., Lundin S.S. Interleukin - 6 stimulates prostaglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991;192:189
54. Challis J.R.G. Characteristics of parturition (in). *Maternal Fetal Medicine- Principles and Practice*. Creasy R.K., Resnik R., (eds.), 1994; Saunders, Philadelphia
55. Casey M.C., Cox S.M., Ward R.D., et al., Cytokines and infection induced preterm labor. *Reprod. Fertil. Dev.*, 1990; 2:499
56. Blanco J D. Intra-amniotic Infection (in): *Obstetric and Gynecologic Infectious Disease*. Pastorek II J.G. (ed.). 1994 Raven Press, New York
57. Garite T.J. Premature Rupture Of The Membranes (in): Creasy R.K., Resnik R.(eds.). *Maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. 1994 Saunders, Philadelphia
58. Cammu H., Goossens A., Derde M.P., Temmerman M., Foulan W., Amy J.J. C - reactive protein in preterm labour: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br.J. of Obst. and Gynaecol.*, 1989; 96: 314
59. Ash R. Nonspecific presipitins for pneumococcu fraction - C in acute infections. *J. Infec. Dis.*, 1933; 53: 89
60. Mac Lead C.N., Avery O.T. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. isolation and properties of C-reactive protein. *J. Exp. Med.*, 1941; 183: 73
61. Lofstrom G. Comparison between the reactions of acute phase serum with pneumococcu C - polysaccharide and the pneumococcus type 27. *Brit. J. Exp. Pat.*, 1994; 25:21

62. Mc Carty M. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV. Crystallisation of the CRP. *J. Exp. Med.*, 1947; 85:491
63. Wood H.F., Mc Carty M. The measurement of CRP in human sera. Comparison at the clinical tests on the basis of a quantitative method. *J. Clin. Invest.*, 1951; 30: 616
64. Gewurz H., Mold C., Siegel F., Feidel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Ad. Intern. Med.*, 1982; 27:345
65. Hurlimann J., Thorbecke G., Hackwald G. The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.*, 1966;123: 365
66. Kaplan M. C-reactive protein - Relation to disease and pathologic significance. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1982; 389: 419
67. Philipson L., Tueteras F. CRP in infancy: its appearance during the first year of life, transplacental passage and electrophoretic pattern. *Acta Paediat.*, 1957; 46: 1
68. Conell E.B., Conell S.T., C-reactive protein in pregnancy and contraception. *Am. J. Obst. and Gynaecol.*, 1971; 110: 633
69. Ismail M.A., Zinaman M.J., Lowensohn R.I., Moawad A.H. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1985; 151,4: 541
70. Gotschlich E.C., Edelman G.M.H. Binding properties and specificity of CRP. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1965; 54: 588
71. Hedlung P. Clinical and experimental studies on CRP (Acute protein). *Acta Med. Scand. Supp.*, 1961; 361: 1

72. Anderson H.C., Mc Carty M. Determination of CRP in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. *Am. J. Med.*, 1950; 8: 445
73. Hill A.G.S. CRP in the chronic rheumatic diseases. *Lancet*, 1951; 2: 807
74. Roandree R.J., Rantz L.A. Clinical experience with the CRP test. *Arch. Int. Med.*, 1955; 96: 671
75. Nesbitt R.E.L., Hays R.C., Mauro J. The behavior of C-reactive protein in pregnant and puerperal women, fetal blood and in the newborn infant under normal and abnormal conditions. *Obst. Gynecol.*, 1960; 16: 659
76. Klener A., Pejtsik B., Varga P., Szekeres-Bartho J., Szereday Z. Other aspects of the risk of CRP during pregnancy and labor. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1986; 155: 231
77. Watts D.H., Krohn M.A., Wener M.H., Escenbach D.A. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obst. Gynecol.*, 1991; 77: 176
78. Evans M.I., Hajj S.N., Devoe L.D., Angerman N.S., Moawad A.H. C-reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1980; 138: 648
79. Hawrylyshyn P., Bernstein P., Milligan J.E., Soldin S., Pollard A., Papsin F.R. Premature rupture of membranes: The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1983; 147: 240
80. Potkul R.K., Moawad A.H., Ponto K.L. The association of subclinical infection with preterm labor: the role of C-reactive protein. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1985; 153,6:642
81. Watts D.H., Krohn M.A., Hillier S.L., Wener M.H., Kiviat N.B., Escenbach D.A. Characteristics of women in preterm labor associated with elevated C-reactive protein levels. *Obst. Gynecol.*, 1993; 82,4:509

82. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Ingardia C.J. The fetal biophysical profile and its predictive value. *Obst. Gynecol.*, 1983; 62: 271
83. Handwerker S.M., Tejani A.N., Verma L.U., Archbald F. Correlation of maternal serum c-reactive protein with outcome of tocolysis. *Obst. Gynecol.*, 1984; 63,2: 220
84. Dodds W.G., Iams J.D. Maternal C-reactive protein and preterm labor. *J. Rep. Med.*, 1987; 32,7:527
85. Farb H.F., Arnesen M., Geistler P., Knox E.G. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labor. *Obst. Gynecol.*, 1983; 62: 49
86. Romem Y., Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1984; 150,5: 546
87. Ernest J.M., Swain M., Block S.M., Nelson L.H., Hatjis C.G., Meis P.J. C-reactive protein: A limited test for managing patients with preterm labor or preterm rupture of membranes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1987; 156,2: 449
88. Mazor M., Kassis A., Horowitz S., Wiznitzer A., Kuperman O., Meril C., Glezerman M. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *J. Rep. Med.*, 1993; 38,10: 799
89. Winkler M., Gellings R., Putz I., Funk A., Goetz M. Puerperium after threatened premature labor-positive effects of infection screening by determination of CRP in pregnancy. *Zentralbl Gynecol.* 1994; 116,10:555
90. Watts D.H., Krohn M.A., Hillier S.L., Eschenbach D.A. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obst. Gynecol.* 1992; 79,3: 351
91. Leigh J., Garite T.J. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obst. Gynecol.* 1986; 67:229

92. Wallace R.L., Herrick C.N., Amniocentesis in the evaluation of premature labor.
Obst. Gyncecol. 1981; 57: 483

NO	SİM	Prot No	YAŞ	G.	P.	SAT.	USG.	DİLAT.	EFAS.	TOKOLİZ	CRP	GRAM	KÜLTÜR	D. HAF.	KA.SÜR	BEBEK
1	Ö.Ş.	1945	20	2	0	35	34	1	FORME	I.V.PRE	1,5	(-)	(-)	35,4	10	(-)
2	Z.A.	809	19	2	1	33	33	1	FORME	I.V.PRE	<1	(-)	ÜREAPLASMA	36,7	32	(-)
3	N.B.	1652	20	2	1	29	29	8	%90	(-)	3,6	GR+	KOAG.(-) STAF.	29	0	R.D.S.
4	A.K.	717	20	3	1	32	30	1	%40	HİDRAS.	2,3	(-)	ÜREAPLASMA	31	7	SEPSİS
5	N.K.	351	19	2	0	32	32	2	%70	I.V.PRE	1,1	2-3LÖK.	(-)	32,8	6	(-)
6	S.I.	6301	22	1	0	34	34	1	FORME	HİDRAS.	<1	(-)	STAF. AUR.	39,2	37	(-)
7	N.A.	792	18	2	0	30	29	1	K.B.	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	38,1	64	(-)
8	G.Y.Y.	2121	36	1	0	34	32	1	FORME	HİDRAS.	2,2	(-)	(-)	37,7	40	(-)
9	K.K.	2159	24	1	0	32	32	1	FORME	HİDRAS	<1	3-4LÖK.	(-)	37	35	(-)
10	A.G.	2128	26	3	2	36	34	1	FORME	I.V.PRE.	<1	2-3LÖK.	(-)	37,8	33	(-)
11	A.U.	808	26	1	0	35	34	1	%20	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	35,4	10	R.D.S.
12	A.D.	1314	22	3	2	33	33	1	K.B.	I.V.PRE	1,8	1-2LÖK	(-)	37,5	32	(-)
13	K.T.	1194	25	1	0	30	30	1	FORME	I.V.PRE	2,2	(-)	(-)	34,1	29	(-)
14	Ç.K.	179	20	1	0	34	33	1	FORME	I.V.PRE	1,5	(-)	ÜREAPLASMA	33,7	5	(-)
15	N.F.	6836	31	3	2	35	35	1	M.V.	I.V.PRE	1,6	(-)	(-)	35,5	4	R.D.S.
16	E.N.	7095	23	2	1	32	32	2	%50	I.V.PRE	2,4	(-)	(-)	32,2	2	R.D.S.
17	S.B.	7076	19	1	0	31	31	2	%80	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	40	66	(-)
18	N.G.	7489	33	3	1	33	33	1	%50	I.V.PRE.	<1	(-)	(-)	34	7	(-)
19	L.C.	7371	30	1	0	31	32	1	FORME	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	39	49	(-)
20	H.Y.	7416	21	1	0	32	30	4	%74	I.V.PRE	6,4	(-)	(-)	34,2	30	(-)
21	N.A.	8440	24	1	0	33	33	6	%90	(-)	2,6	LÖK.,GR+ KOK	(-)	33	0	(-)
22	A.Y.	3850	21	1	0	33	33	4	%40	I.V.PRE	4,3	(-)	(-)	33,5	4	(-)
23	S.K.	10015	27	3	0	34	33	2	K.B.	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	34	7	(-)
24	H.T.	7126	29	2	1	36	36	1	%20	HİDRAS	2,1	(-)	(-)	36,7	5	(-)

NO	ISIM	Prot No	YAŞ	G.	P.	SAT.	USG.	DILAT.	EFAS.	TOKOLİZ	CRP	GRAM	KÜLTÜR	D. HAF.	KA.SÜR	BEBEK
25	D.G.	9594	16	1	0	28	28	1	K.B.	I.V.PRE	1,5	(-)	(-)	31.4	24	R.D.S.
26	A.B.	9625	23	1	0		27	1	K.B.	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	38	76	(-)
27	A.Ö.	9954	20	1	0	31	30	1	FORME	I.V.PRE	1,4	(-)	(-)	38.1	57	(-)
28	H.B.	9900	21	1	0	34	33	2	K.B.	I.V.PRE	1,4	(-)	(-)	36	20	(-)
29	R.K.	8958	19	2	1		33	2	K.B.	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	36.5	25	(-)
30	S.S.	8865	19	2	1	29	30	3	%60	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	39	62	(-)
31	M.N.	9049	28	1	0	34	32	1	%30	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	35.2	23	(-)
32	M.C.	8298	21	1	0	34	32	2	K.B.	I.V.PRE	1,5	(-)	(-)	37.4	38	(-)
33	H.A.	8470	27	3	1		31	2	%20	I.V.PRE	4,9	(-)	(-)	37.7	47	(-)
34	T.K.	8472	17	1	0	31	31	1	FORME	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	40	69	(-)
35	A.Y.	9549	20	1	0	35	33	1	FORME	I.V.PRE	<1	(-)	(-)	35.5	18	(-)
36	K.K.	10650	23	1	0		27	3	%80	I.V.PRE	2,3	(-)	(-)	27.7	5	R.D.S. + EX
37	S.Ü.	10746	22	3	2	34	32	1	%50	HIDRAS	<1	(-)	(-)	33.1	8	(-)
38	F.A.	15480	17	1	0		31	3	%70	I.V.PRE	4,6	(-)	(-)	31.8	6	(-)
39	H.A.	17832	20	1	0	28	27	5	%80	I.V.PRE	2,3	(-)	(-)	27.1	1	EX
40	A.A.	21522	24	1	0		34	3	%80	I.V.PRE	2,6	(-)	(-)	34.1	1	(-)
41	G.M.	21376	23	3	1	34	34	1	FORME	I.V.PRE	0,5	(-)	(-)	39.1	36	(-)
42	K.A.	21027	21	2	1	34	33	3	M.V.	I.V.PRE	1,6	(-)	(-)	34	7	(-)
43	N.K.	24281	19	1	0		32	6	%90	(-)	2,34	GR. + KOK	B HEM. STREP.	32	0	R.D.S. + SEPSIS
44	A.Ö.	24652	17	1	0	29	29	7	%70	(-)	1,55	GR + KOK	A HEM. STREP.	29	0	R.D.S. + SEPSIS
45	K.T.	22613	22	2	1	32	32	1	FORME	I.V.PRE	0,8	(-)	(-)	36.7	33	(-)
46	S.A.	23386	20	1	0	33	32	1	FORME	I.V.PRE	0,72	(-)	(-)	37.5	39	(-)
47	T.Z.	23412	22	2	1	29	29	2	%60	I.V.PRE	2,9	(-)	(-)	29.7	5	EX
48	D.G.	24648	26	3	1	34	33	3	%80	I.V.PRE	2,3	(-)	(-)	33.4	3	R.D.S.
49	B.G.	24670	23	1	0	31	30	1	FORME	I.V.PRE	0,91	(-)	(-)	36.8	48	(-)
50	M.Ü.	22358	19	1	0	35	34	2	%80	I.V.PRE	3,1	(-)	(-)	34.1	1	(-)
51	G.D.	24630	21	4	2		31	1	FORME	I.V.PRE	1,3	(-)	(-)	38	49	(-)
52	G.K.	24761	23	2	1	30	30	1	K.B.	I.V.PRE	0,62	(-)	(-)	37	49	(-)