

# Çok erken preterm prematür membran rüptüründe koryoamniyoniti öngörmede maternal delta nötrofil indeksinin yeri

Rauf Melekoğlu<sup>1</sup>, Sevil Eraslan<sup>2</sup>, Ebru Çelik<sup>3</sup>, Harika Gözde Gözükara Bağ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup>Elbistan Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kahramanmaraş

<sup>3</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>4</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Malatya

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada çok erken preterm prematür membran rüptürü ile komplike olan gebeliklerde koryoamniyoniti predikte etmede maternal delta nötrofil indeksinin kullanımını değerlendirmeyi ve bu indeksi diğer rutin enfeksiyon belirteçleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 01.04.2014 – 01.01.2017 tarihleri arasında, gebeliğin 16–24. haftasında preterm prematür membran rüptürü nedeni ile başvuran ve bekleme yönetimi uygulanmış tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, çalışma kriterlerine uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Koryoamniyonitin olduğu serum lökosit, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve delta nötrofil indeksi (DNI) seviyelerinin *cut-off* değerlerini saptamak için *receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi kullanıldı ve sensitivite ve spesifikite değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışma kriterlerine uygun toplam 73 hasta saptandı. Bu hastalardan 43'ü (%58.9) izlem sırasında koryoamniyonit tanısı alırken, 30'unda (%41.1) koryoamniyonit saptanmadı. DNI için *cut-off* değeri %93.02 sensitivite, %93.33 spesifikite ile 1.0 [area under receiver operating characteristic (AUROC) 0.943, %95 güven aralığı (CI) 0.863–0.984, p<0.0001], lökosit için *cut-off* değeri %51.16 sensitivite, %90 spesifikite ile 13.9 (AUROC 0.650 %95 CI 0.529–0.758, p=0.0239), CRP için *cut-off* değeri %67.44 sensitivite, %76.67 spesifikite ile 1.34 (AUROC 0.708, %95 CI 0.590–0.808, p=0.0006) saptandı.

**Sonuç:** Delta nötrofil indeksi çok erken preterm prematüre membran rüptürü gelişen hastalarda izlem sırasında koryoamniyonit prediksyonunda kullanışlı olabilecek, tam kan sayımı ile birlikte bakılabilen, hızlı sonuç alınabilen, ek maliyet gerektirmeyen bir enfeksiyon belirteci olup testin diagnostik performansı CRP, prokalsitonin ve lökositte göre daha yüksek görünmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Fetal membranların preterm erken rüptürü, koryoamniyonit, serum belirteçleri.

## Abstract: The use of maternal delta neutrophil index for the prediction of chorioamnionitis in very early preterm premature rupture of membranes

**Objective:** In this study, we aimed to assess the use of maternal delta neutrophil index for the prediction of chorioamnionitis in pregnancies complicated with very early preterm premature rupture of membranes, and to compare this index with other routine infection markers.

**Methods:** The files of all patients who admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Faculty of Medicine, İnönü University, due to preterm premature rupture of membranes between 16 and 24 weeks of gestation between April 1, 2014 and January 1, 2017 and applied expectant management were reviewed retrospectively, and the patients who were eligible for the inclusion criteria were included in the study. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine cut-off values of serum leukocyte with chorioamnionitis, C-reactive protein (CRP), procalcitonin and delta neutrophil index (DNI) levels, and sensitivity and specificity values were calculated. In all analyses, 0.05 was considered as the significance level.

**Results:** A total of 73 patients matching with inclusion criteria were identified. While 43 (58.9%) of these patients were diagnosed with chorioamnionitis, no chorioamnionitis was found in 30 (41.1%) patients. While the cut-off value for DNI was 1.0 [area under receiver operating characteristic (AUROC) 0.943, 95% confidence interval (CI) 0.863–0.984, p<0.0001] with 93.02% sensitivity and 93.33% specificity, it was 13.9 (AUROC 0.650 95% CI 0.529–0.758, p=0.0239) for leukocyte with 51.16% sensitivity and 90% specificity, and 1.34 (AUROC 0.708, 95% CI 0.590–0.808, p=0.0006) for CRP with 67.44% sensitivity and 76.67% specificity.

**Conclusion:** Delta neutrophil index is an infection marker which may be useful for the prediction of chorioamnionitis during follow-up in patients who develop very early preterm premature rupture of membranes, can be checked by complete blood count, of which results can be obtained quickly and does not requires additional costs, and the diagnostic performance of the test seems higher than CRP, procalcitonin and leukocyte.

**Keywords:** Preterm premature rupture of fetal membranes, chorioamnionitis, serum markers.

**Yazışma adresi:** Dr. Rauf Melekoğlu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya. e-posta: rmelekoğlu@gmail.com

**Geliş tarihi:** 16 Ekim 2017; **Kabul tarihi:** 07 Kasım 2017

**Bu yazının atf künyesi:** Melekoğlu R, Eraslan S, Çelik E, Gözükara Bağ HG. The use of maternal delta neutrophil index for the prediction of chorioamnionitis in very early preterm premature rupture of membranes. Perinatal Journal 2017;25(3):97–102.

©2017 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20170253002  
doi:10.2399/prn.17.0253002  
Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Preterm doğumların %30'unun etiolojisinde yer alması sebebi ile prematür membran rüptürü (PMR), perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Membran rüptürü özellikle erken ikinci trimesterde gerçekleşmiş ise fetal yaşam beklentisi oldukça azdır.<sup>[1]</sup> Geleneksel olarak bu hastalara maternal sepsis ve kötü fetal prognoz riskleri göz önüne alınarak terminasyon önerilse de, son zamanlarda bu hastalarda bekleme yönetiminin anne adayları için görece güvenli olduğu, küçük oranlarda da neonatal yaşamla sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>[2]</sup> Aynı zamanda bu hastalarda seri transabdominal amniyoinfüzyon yönetiminin de amniyotik sıvı hacminin restorasyonunu sağlayarak perinatal sonuçları anlamlı oranda iyileştirebildiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur.<sup>[3]</sup> Bu hastalarda gerek bekleme yönetimi gerekse de seri transabdominal amniyoinfüzyon yönetiminde maternal ve perinatal mortalite ve morbidite riskini arttıran en önemli komplikasyon ise, membran rüptürü varlığında bakterilerin alt genital traktüsten asendan yolla ilerlemesi sonucu oluşan koryoamniyonit tablosudur.<sup>[3]</sup> Birçok çalışma koryoamniyonitin amniyotik sıvı, fetal kord kanı ve maternal serumda çok sayıda sitokinde artışa yol açtığını göstermesine rağmen, koryoamniyoniti erken tanımda etkin bir tanı belirteci yoktur. Yakın dönemdeki çalışmalar periferik kanda immatür granülosit (IG) sayısını gösteren delta nötrofil indeksini (DNİ) tanımlamıştır.<sup>[5]</sup> Sepsis, pnömoni, akut apandisitte diagnostik ve prognostik değeri araştırılan delta nötrofil indeksinin koryoamniyonit prediksyonundaki yeri ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır.<sup>[6]</sup>

Bu çalışmada çok erken preterm prematür membran rüptürü ile komplike olan gebeliklerde koryoamniyoniti predikte etmede delta nötrofil indeksinin kullanımını değerlendirmeyi ve bu indeksi diğer rutin enfeksiyon belirteçleriyle karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Çalışma için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onam alınmakla birlikte, araştırmacılar tarafından araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (2008'de eklenen iyileştirmeler dahil) ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 51748 sayılı genelge eki olarak 29 Aralık 1995 tarihinde yürürlüğe konulan İyi Klinik Uygulamaları (İKU) Kılavuzu'na uyuldu (Etik Kurul onam numarası:

2016/10-5). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 01.04.2014 – 01.01.2017 tarihleri arasında gebeliğin 16–24. haftasında preterm prematür membran rüptürü nedeni ile başvuran ve bekleme yönetimi uygulanmış tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, çalışma kriterlerine uygun hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; 18–39 yaş, 16+0–24+0 gebelik haftası (gebelik yaşı birinci trimester veya erken ikinci trimester ultrasonografi ile doğrulanmış), tekil gebelik, canlı gebelik, doğum eyleminde olmaması (hospitalizasyon sırasında uterus kontraksiyonlarının olmaması), membran rüptürünün spekulum muayenesinde posterior fornikte amniyotik sıvının varlığı ile ve/veya obstetrik ultrasonografik değerlendirmede oligohidramniyos saptanması (obstetrik ultrasonografide amniyotik sıvı değerlendirmesinde amniyotik sıvının olduğu en derin vertikal cep <2 cm) ve/veya vajinal pH >5 saptanması ve/veya vajinal sıvıda plasental alfa mikroglobulin 1 proteininin immunokromotografik olarak saptanmasını sağlayan AmniSure<sup>(R)</sup> testinin pozitif saptanması ile doğrulanması esas alındı. Çalışma dışı bırakma kriterleri ise; çoğul gebelik, majör fetal anomaliler (ölümcül olan veya prenatal ve postnatal cerrahi gerektiren anomaliler), fetal ölüm, kromozomal anomaliler ve genetik sendromlar, plasental anormallikler, ciddi maternal enfeksiyon varlığı, maternal sistemik hastalık varlığı, sigara/alkol/madde kullanımını olarak değerlendirildi.

Çok erken preterm prematür membran rüptürü ile komplike olup bekleme yönetimi uygulanan tüm hastalar hastanede yatırılarak antibiyotik tedavisine (ilk 48 saat 4x2 g ampisilin intravenöz, sonrasında ampisilin 2x1 g 10 gün peroral + azitromisin 1x500 mg 3 gün peroral) alındı. Maternal klinik bulgular (ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı, kötü kokulu akıntı, uterin hassasiyet) ve fetal kalp atımları takip edilerek, maternal kanda enfeksiyon belirteçleri [tam kan sayımı, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin] gebeliğin sonuna kadar haftalık olarak değerlendirildi. Antenatal kortikosteroidler gebeliğin 24. haftasında uygulandı (24 saat ara ile 12 mg betametazon intramusküler iki doz), doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda ise kortikosteroid uygulamasının son dozundan 2 hafta geçmiş ise kurtarma dozu (bir kür intramusküler betametazon) uygulandı. Gebelik haftası 24–32 hafta arasında olan gebelerde doğumun kaçınılmaz olduğunun öngörüldüğü durumlarda ise fetal beyin koruyucu etki nedeni ile standart protokollere göre

magnezyum sülfat uygulandı. Doğum gerektirecek gebelik komplikasyonu olmadığı sürece hastalarda gebeliğin 34. haftasında doğum planlanıp, Sağlık Bakanlığı Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi'ne göre hazırlanmış izlem ve doğum protokollerine göre Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda çalışan araştırma görevlileri tarafından doğum yönetimi uygulandı. Koryoamniyonitin tanısı klinik olarak, başka nedene atfedilemeyen maternal ateşe ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) eşlik eden maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterin hassasiyet, maternal lökositoz [*white blood cell* (WBC)  $\geq 15.000$  mL] ve kötü kokulu amniyotik sıvı bulgularının birinin olması ile birlikte histolojik olarak koryoamniyon tabakasında en az bir büyük büyütmede diffüz polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu veya agregasyonu ve desidua (desiduitis), umbilikal kord (funisitit) ve/veya kan damarlarındaki enflamasyonun (vaskülitis) gösterilmesi ile konuldu.

Maternal serum, standart protokollere göre venöz yoldan EDTA'lı kan toplama tüpüne toplanan 10 ml kandan elde edilerek venöz kan örnekleri  $+4^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika 3000 g'de santrifüje edildikten sonra serum örnekleri analiz edildi. Prokalsitonin TRACE (*time-resolved amplified cryptate emission*) teknolojisi kullanılan ultrasensitif immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem direk olarak 0.02–50 ng/mL arası konsantrasyonları ölçerken basit dilüsyon sonrası 5000 ng/mL konsantrasyonuna kadar değerleri ölçebilmektedir. Lökosit (WBC) sayımı Beckman Coulter GLH750 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, ABD) cihazı ile yapılırken, CRP seviyeleri immünoturbidimetri kullanılarak Abbott Diagnostics Architect c16000 Sistemi (Abbott Diagnostics, Lake Forest, IL, ABD) ile ölçüldü. Tüm analizler üretici protokollerine uyularak yapıldı ve analiz için kritik değerler lökosit için  $15.0$  c/mm<sup>3</sup>, prokalsitonin için 0.5 ng/ml, CRP için 1 mg/dL kabul edildi. Delta nötrofil indeksinin saptanması için spesifik otomatik hücre analiz cihazı (ADVIA 120/2120; Siemens, Tarrytown, NY, ABD) kullanıldı. Bu cihaz miyeloperoksidaz (MPO) ve lobülarite/nükleer dansite kanalı üzere iki bağımsız lökosit sayım metodunu kullanmaktadır. DNİ değerleri şu formül kullanılarak hesaplandı: DNİ = (MPO kanalında sitokimyasal reaksiyon kullanılarak ölçülen lökosit subfraksiyonu) – (nükleer lobülarite kanalında zayıf ışın yansımaları kullanılarak ölçülen lökosit subfraksiyonu).

Doğum yapan hastalarda plasenta, koryoamniyonit açısından histopatolojik değerlendirme yapılmak üzere patolojik değerlendirmeye gönderildi. Gönderilen pla-

sentalar formalin ile fikse edildi, makroskopik ve mikroskopik değerlendirme Amerikan Patoloji Derneği tarafından geliştirilen plasentanın değerlendirilmesi kılavuzuna göre yapıldı.<sup>[7]</sup> Kord insersiyon alanı, plasenta kenarı, plasentanın orta kısmı, kord ve ekstraplasental membranlar olmak üzere beş ayrı yerden alınan doku örnekleri parafin bloklarda fikse edildi. Tüm doku örnekleri 1.5 µm kalınlıkta kesitlerde alınıp hematoksilin-eozin ile boyandı ve mikroskopik muayenede koryoamniyon tabakasında en az bir büyük büyütmede diffüz polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu veya agregasyonu izlenmesi koryoamniyonit olarak tanımlandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda yaş, gravida, parite, abortus, vücut kitle indeksi, ilk başvuruda tam kan sayımında lökosit değeri, CRP değeri, prokalsitonin değeri, DNİ, PPRM olduğunda gestasyonel yaş (hafta), doğumda gestasyonel yaş (hafta), PPRM ve doğum arasında geçen süre (gün), doğum şekli, doğum endikasyonu (koryoamniyonit, plasenta dekolmanı, preterm doğum, fetal distres, 34. haftada doğum indüksiyonu), doğum kilosu, cinsiyet, hastanede yatış süresi, doğumda tam kan sayımında lökosit değeri, CRP değeri, prokalsitonin değeri, DNİ parametreleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Koryoamniyonitin olduğu serum lökosit, CRP, prokalsitonin ve DNİ seviyelerinin *cut-off* değerlerini saptamak için *receiver operating characteristic* (ROC) eğrisi analizi kullanıldı ve eğri altında kalan sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışma periyodunda gebeliğin 16–24. haftasında preterm prematür membran rüptürü nedeni ile başvuran ve bekleme yönetimi uygulanmış toplam 73 hasta saptandı. Bu hastalardan 43'ü (%58.9) izlem sırasında koryoamniyonit tanısı alırken, 30'unda (%41.1) koryoamniyonit saptanmadı. İzlem sırasında koryoamniyonit gelişen hastalar çalışma grubunu oluştururken, koryoamniyonit gelişmeyen hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma ve kontrol grubunun klinik özellikleri **Tablo 1**'de özetlendi. Delta nötrofil indeksi, lökosit, CRP ve prokalsitoninin koryoamniyonit gelişimi prediksiyonu açısından sensitivite, spesifite ve önerilen *cut-off* değerlerinin saptanması için ROC analizi yapıldı.

**Tablo 1.** Koryoamniyonit ve kontrol grubunun klinik özellikleri.

	Koryoamniyonit (n=43)	Kontrol (n=30)	p
Yaş*	31 (21–39)	27 (21–38)	0.044
Membran rüptürü olduğu hafta <sup>†</sup>	19.76±1.65	18.73±1.85	0.018
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )*	27 (22–39.8)	26 (18–34)	0.334
Başvuru lökosit (×10 <sup>9</sup> /L)*	12.8 (8.7–15.5)	11.0 (7.6–15.9)	0.257
Başvuru CRP (mg/L)*	1.0 (0.3–5.3)	1.0 (0.2–2.0)	0.658
Başvuru prokalsitonin (ng/mL)*	0.29 (0.02–0.40)	0.24 (0.16–0.44)	0.135
Başvuru DNI (%)*	1.3 (0.3–8.4)	0.7 (0.3–6.0)	0.004
Gebeliğin sonlandırıldığı hafta*	21 (17–26)	20 (16–24)	
Doğum kilosu (g) <sup>†</sup>	357.558±114.623	326.233±104.910	0.231
Doğum sırasında lökosit (×10 <sup>9</sup> /L)*	14.0 (9.6–27.5)	11.7 (8.4–27.1)	0.030
Doğum sırasında CRP (mg/L)*	2.23 (0.04–18.00)	0.76 (0.02–4.87)	0.003
Doğum sırasında prokalsitonin (ng/mL)*	0.20 (0.02–40.00)	0.05 (0.02–0.42)	0.160
Doğum sırasında DNI (%)*	2.4 (0.5–27.7)	0.7 (0.1–3.0)	<0.001

\*Ortanca (en küçük–en büyük); <sup>†</sup>Ortalama ± standart sapma. CRP: C reaktif protein; DNI: Delta nötrofil indeksi.

di. DNI için *cut-off* değeri %93.02 sensitivite, %93.33 spesifite ile 1.0 (AUROC 0.943, 95% CI 0.863–0.984, p<0.0001), lökosit için *cut-off* değeri %51.16 sensitivite, %90 spesifite ile 13.9 (AUROC 0.650, 95% CI 0.529–0.758, p=0.0239), CRP için *cut-off* değeri %67.44 sensitivite, %76.67 spesifite ile 1.34 (AUROC 0.708, 95% CI 0.590–0.808, p=0.0006) saptandı. Çok erken dönem PMR hastalarında izlem sırasında kullanılan enfeksiyon belirteçlerinin koryoamniyonit gelişimini predikte etmedeki ROC analizi sonrası saptanan sensitivite, spesifite ve önerilen *cut-off* değerleri **Tablo 2**'de özetlendi. ROC eğrileri **Şekil 1**'de gösterildi.

## Tartışma

Koryoamniyonit fetal membranların, amniyotik sıvı ve plasenta ve/veya desiduanın enfeksiyonu olup ay-

nı zamanda intramniyotik enfeksiyon, amniyonit ve amniyotik sıvı enfeksiyonu olarak da adlandırılır.<sup>[8]</sup> Klinik veya histolojik olarak tanımlanabilen koryoamniyonit aynı zamanda hematogen yolla, transplasental yolla veya amniyosentez ve koryon villus biyopsisi gibi invaziv prosedürler sonucu transuterin yolla da gelişebilmektedir.<sup>[9]</sup> Çok erken dönemde PMR nedeni ile kliniğimize başvuran ve bekleme yönetimi uygulanan hastalarda koryoamniyonit gelişimini predikte etmede DNI ve diğer enfeksiyon belirteçlerinin yerini ortaya koyan bu çalışmada hastaların %58.9'unda koryoamniyonit geliştiği izlendi. Margato ve ark. gebeliğin 24. haftasından önce membran rüptürü gelişen hastaların gestasyonel ve neonatal sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında koryoamniyonit sıklığını %71 olarak bildirmişlerdir. Kibel ve ark. ise 20–24 hafta arası erken prematür membran rüptürü

**Tablo 2.** Koryoamniyonit prediksyonunda biyomarkerların ROC analizi.

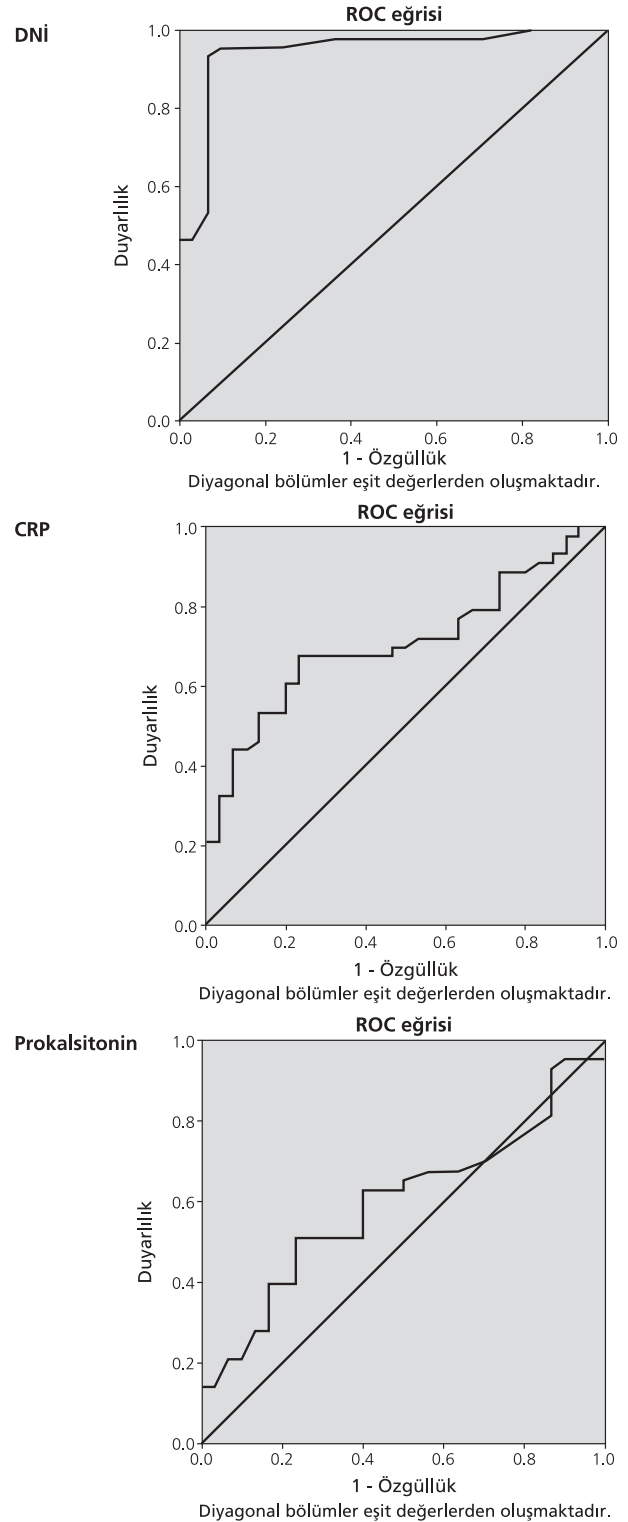
	AUC (%95 CI)	Cut-off	Sensitivite (%95 CI)	Spesifisite (%95 CI)	p
DNI (%)	0.943 (0.863–0.984)	>1.0	93.02 (80.9–98.5)	93.33 (77.9–99.2)	<0.0001
Lökosit (×10 <sup>9</sup> /L)	0.650 (0.529–0.758)	>13.9	51.16 (35.5–66.7)	90.00 (73.5–97.9)	0.0239
CRP (mg/L)	0.708 (0.590–0.808)	>1.34	67.44 (51.5–80.9)	76.67 (57.7–90.1)	0.0006
Prokalsitonin (ng/mL)	0.597 (0.476–0.710)	>0.17	51.16 (35.5–66.7)	76.67 (57.7–90.1)	0.1471

AUC: Eğri altındaki alan; CI: Güven aralığı; CRP: C reaktif protein; DNI: Delta nötrofil indeksi.

ile komplike 104 gebenin sonuçlarını bildirdiği retrospektif çalışmalarında koryoamniyonit gelişme sıklığını %42.3 saptamışlardır.<sup>[10]</sup> Periviabl dönem olarak adlandırılan gebeliğin 20–26. haftaları arasında membran rüptürü ile komplike gebeliklerde bildirilen farklı koryoamniyonit oranlarının varlığı, çalışmalarda farklı koryoamniyonit tanı kriterlerinin kullanılması ve çalışmaların çoğunda histolojik koryoamniyonitin değerlendirilmeyip sadece klinik koryoamniyonit oranlarının verilmesinden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmada koryoamniyonitten korunma, koryoamniyonitin tedavisinden daha önceliklidir. Anne ve fetüs için güvenli olan az sayıda spesifik ve sensitif tanısal test olması nedeniyle koryoamniyonit tanısı öncelikle klinik belirti ve semptomlar ile konulur.<sup>[11]</sup> Amniyosentez sonucu elde edilen amniyotik mayinin kültürü tanı için referans standarttır fakat test sonucu için 48 saat gerekmektedir ve testin neonatal veya maternal morbidite üzerindeki etkisi belirsizdir. Kan ve vajinal sürüntü kültürleri koryoamniyonit için kullanılmakta olan diğer tanısal testler olup bu testlerin koryoamniyonit tanısında kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Bununla birlikte preterm prematür membran rüptüründe vajinal sürüntü örneklerinin kullanılmaması gerektiğini önerenler de vardır.<sup>[12]</sup> Koryoamniyonitin tanısında sıklıkla kullanılan maternal serum belirteçlerinden lökosit sayımı, CRP, prokalsitoninin farklı çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri olduğu gösterilse de sonuç olarak koryoamniyoniti predikte etmedeki gücünün kısıtlı olduğu gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Bu çalışmada ise çok erken PMR ile komplike gebelerde DNI ile birlikte maternal serum CRP, prokalsitonin ve lökosit sayımının koryoamniyonit öngörüsündeki gücü değerlendirilmiş, CRP'nin %67.4, maternal lökosit sayımının %51.1 duyarlılık ile koryoamniyoniti öngörebildiği, prokalsitoninin ise bu hastalarda koryoamniyonit öngörüsünde yeri olmadığı ortaya koyulmuştur.

Stres veya enfeksiyon sırasında daha az matür nötrofillerin maternal dolaşıma girmesi sonucu artmış immatür/total granülosit oranının oluşması ve nötrofil bandında artış, sola kayma olarak adlandırılmış ve sistemik inflamatuvar yanıtı saptamada kullanılmıştır.<sup>[14]</sup> Kan dolaşımındaki immatür granülosit oranını farklı bir yöntemle gösteren DNI yeni bir inflamatuvar belirteç olarak bildirilmiştir. Yetişkin ve pediatrik popülasyonda sepsisi öngörmede etkin olduğu gösterilen DNI'nin, aynı zamanda pnömöni gelişimi ve akut komplike apandisit öngörüsünde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcut-



Şekil 1. DNI, CRP ve prokalsitoninin prediktif değerini gösteren ROC eğrileri.

tur.<sup>[5,15]</sup> Koryoamniyonit prediksyonunda DNI'nin değerini ortaya koyan bu çalışmada, DNI'nin sınır değer olarak %1.0 alındığında koryoamniyoniti %93 duyarlılık ve özgüllükle öngörebildiğini ve diğer yaygın kullanılan maternal serum belirteçlerine göre koryoamniyonit öngörüsünde daha güçlü bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Cho ve ark. PMR hastalarında histolojik koryoamniyoniti predikte etmede DNI'nin serum belirteci olarak kullanılabileceğini, plasental enflamatuvar yanıtı öngörmeye lenfosit sayımı, CRP ve DNI'nin kullanımının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>[16]</sup> Park ve ark. ise DNI'nin enfekte hastalarda prediktif ve prognostik faktör olarak tanısal doğruluğunu değerlendirdikleri meta-analizlerinde, DNI'nin enfekte hastaların tanısında ve enfekte hastalardaki mortalitenin öngörülmesinde kullanışlı bir parametre olduğunu ve klinik pratikte daha yaygın olarak kullanılması gerektiğini ortaya koymuşlardır.<sup>[17]</sup>

Çalışmanın gücü ve limitasyonları değerlendirildiğinde, koryoamniyonit tanısının sadece klinik bulgulara dayanarak konulduğu çalışmaların aksine bu çalışmada tüm koryoamniyonit olgularının histopatolojik doğrularmasının yapılmış olması çalışmanın güçlü tarafıdır. Çalışmanın retrospektif dizaynda olması ve DNI'nin perinatal sonuçlara etkisi veya tedaviye yanıtı değerlendirmedeki etkisinin ortaya konulamamış olması da çalışmanın zayıf yönünü oluşturmuştur.

## Sonuç

Delta nötrofil indeksi çok erken preterm membran rüptürü gelişen hastalarda izlem sırasında koryoamniyonit öngörüsünde kullanışlı olabilecek, tam kan sayımı ile birlikte bakılabilen, hızlı sonuç alınabilen ve ek maliyet gerektirmeyen bir enfeksiyon belirteci olup, testin tanısal başarısı CRP, prokalsitonin ve lökosit göre daha yüksek görünmektedir.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Locatelli A, Ghidini A, Verderio M, Andreani M, Strobelt N, Pezullo J, et al. Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to preterm rupture of membranes at <26 weeks managed with serial amnioinfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:97-102.
2. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230-40.
3. Roberts D, Vause S, Martin W, Green P, Walkinshaw S, Bricker L, et al. Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:490-9.
4. Incerpi MH. Chorio-amnionitis and postpartum endometritis. In: Goodwin TM, Montoro MN, Mudderspach L, Paulson R, Roy S, editors. *Management of common problems in obstetrics and gynecology*. 5th ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 48-51.
5. Kim H, Kim Y, Kim KH, Yeo CD, Kim JW, Lee HK. Use of delta neutrophil index for differentiating low-grade community-acquired pneumonia from upper respiratory infection. *Ann Lab Med* 2015;35:647-50.
6. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2013;102:e13-6.
7. The examination of the placenta: patient care and risk management. College of American Pathologists Conference XIX. Northfield, Illinois, September 6-7, 1990. *Proceedings. Arch Pathol Lab Med* 1991;115:660-721.
8. Tita A, Andrews W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37:339-54.
9. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of literature. *J Midwifery Womens Health* 2008;53:227-35.
10. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128:313-20.
11. Gibbs R. Management of clinical chorioamnionitis at term. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1-2.
12. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1304-11.
13. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. [Article in French] *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:302-8.
14. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med* 2002;22:101-36.
15. Kim OH, Cha YS, Hwang SO, Jang JY, Choi EH, Kim HI, et al. The use of delta neutrophil index and myeloperoxidase index for predicting acute complicated appendicitis in children. *PLoS One* 2016;11:e0148799.
16. Cho HY, Jung I, Kwon JY, Kim SJ, Park YW, Kim YH. The delta neutrophil index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: a retrospective study. *PLoS One* 2017;12:e0173382.
17. Park JH, Byeon HJ, Lee KH, Lee JW, Kronbichler A, Eisenhut M, et al. Delta neutrophil index (DNI) as a novel diagnostic and prognostic marker of infection: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res* 2017;66:863-70.