

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

BAŞHEKİM
OP. DR. LEYLA MOLLAMAHMUTOĞLU

PRETERM EYLEMİN ERKEN TANISINDA IL-8'İN PREDİKTİF DEĞERİ

DR. SİBEL ÖZLER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. H. CAVİDAN GÜLERMAN

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin süresince mesleki tecrübelerinden ve bilgisinden yararlandığım bana her türlü çalışma imkanını hazırlayan ve her konuda desteğini gördüğüm Klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. H. Cavidan GÜLERMAN'a;

Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki diğer çok kıymetli klinik şeflerime; başhekimimiz Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na;

Tezimin her aşamasında bana destek olan Biyokimya Uzm. Dr. Ümran BÜYÜKKAĞNICI'ya ve biokimya laboratuvar çalışanlarına;

Eğitimimde emeği geçen klinik bilgi ve tecrübesini bizlere aktaran manevi desteğini yanımda hissettiğim, cerrahi deneyiminden faydalandığım tüm uzman doktorlarımıza;

Asistanlığım süresince iyi ve kötü günleri birlikte paylaştığımız uyum içinde çalıştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma;

Yaşamımın her anında olduğu gibi bu süreçte de destekleri, sevgileri ve güvenleri için aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla,
Dr.Sibel ÖZLER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK

i

TEŞEKKÜRLER

ii

İÇİNDEKİLER

iii

TABLolar LİSTESİ

vii

ŞEKİLLER LİSTESİ

viii

KISALTMALAR

ix

ÖZET

xi

ABSTRACT

xii

GİRİŞ VE AMAÇ

1

GENEL BİLGİLER

3

1.Giriş

3

2.Terminoloji

3

2.1.Preterm Eylem

3

2.1.1.PTB ve PTL Tanımı

3

2.1.2.PTB Önemi

4

3.Epidemyoloji

5

3.1.PTB Epidemyolojisi

5

3.1.a.LBW'ın Sınıflaması

5

4.Etyoloji

6

4.1.PTB Risk Faktörleri

6

4.1.a.Nedensel Faktörler

6

4.1.b.Biyolojik ve Genetik Belirleyiciler

8

4.1.c.Çevresel Faktör

8

4.1.d.istenmeyen davranışlar

8

4.2.Maternal Risk Faktörleri

9

4.2.a.Önceki Gebelik ve Jinekolojik Öyküsü

9

4.2.b.Maternal Demografik Özellikler

9

4.2.c.Beslenme Ve Fiziksel Durumu

9

4.2.d.Güncel Gebelik Özellikleri

10

4.2.e.Psikososyal Özellikler

10

4.2.f.Olumsuz Davranışlar	10
4.2.g.Enfeksiyon	10
4.3.Uterin Malformasyonlar	11
4.4.Plesantal Anomaliler	12
4.5.Amniyotik Sıvı İle İlgili Anormallikler	12
4.6.Fetal Sebepler	13
4.7.Servikal Anomaliler	13
4.7.1.Serviksin Histolojisi	13
4.7.2.Doğuma Yol Açan Servikal Değişiklikler	13
4.7.3.Servikal Yetmezlik	15
4.7.4.Servikal Cerrahi	15
4.7.5.İnfeksiyon Ve Serviks	15
4.7.6.Diğer PTB Yapan Servikal Sebepler	15
5.Sınıflaması	16
5.1.PTB Sınıflaması	16
5.1.1.PTB Tipine Göre	16
5.1.2.PTB'nin Oluştığı Gestasyonele Yaşa Göre	16
6.Patofizyoloji	16
6.1.Spontan Term Doğumun Patofizyolojisi(STB)	16
6.2.Spontan Preterm Doğumun Patofizyolojisi(SPTB)	17
6.2.1.İlk Yol: Maternal Ve/Veya Fetal Stres	18
6.2.2.İkinci Yol: Desidua-Amniyon-Koryon İnflamasyonu	20
6.2.2.1.Amniyotik Kavitede Mikrobiyal İnvazyonun Prevalansı	20
6.2.2.2.İntrauterin Enfeksiyon Mikrobiyolojisi	20
6.2.2.3.Amniyon Sıvısındaki Mikrobiyal İnvazyonun Sadece Moleküler Mikrobiyolojik Tetkiklerle Saptanması	22
6.2.2.4.Amniyotik Kavitedeki Mikrobiyal İnvazyonun Kronik Süreci	22
6.2.2.5.Enfeksiyonun PTB Ve PTL Bağlantılı Nedensel Delilleri	23
6.2.2.6.Fetal Atak Oranı	23
6.2.2.7.İnflamasyon: Enfeksiyona Bağlı PTL'nin Başlangıç İçin Mekanizma	23
6.2.2.8.Pro-İnflamatuvar Sitokinlerin Rolü	25
6.2.2.9.Anti-İnflamatuvar Sitokinlerin Rolü	26
6.2.3.Üçüncü Yol: PTB Abruptio İlişkisi	27

6.2.4.Dördüncü Yol: Mekaniksel Uterus Gerilimi	28
7.Tanı	30
7.1.PTL 'İN Değerlendirilmesi	30
7.2.Preterm Eylemin Teşhisi	31
7.2.1.Öykü	31
7.2.2.Fizik Muayene	32
7.2.2.1.Servikal Değişiklikler	32
7.2.2.1.a.Serviksin Digital Muayenesi	33
7.2.2.1.b.Serviksin Sonografik Değerlendirilmesi	33
7.2.2.2.Uterin Kontraksiyonlar	33
7.2.3.Laboratuvar Bulguları	34
7.2.3.1.Fetal Fibronektin(fFN)	35
7.2.3.2.Fetal Ve Maternal Stress Faktörleri	37
7.2.3.3.Enfeksiyon Belirleyicileri	38
7.3.3.3.1.Amniyotik Kavitede Mikrobiyal İnvazyonun Teşhisinde Kullanılan Testler	38
7.3.3.3.1.a.Amniyosentez	38
7.3.3.3.1.b.Serviko-Vaginal Sitokinler	40
7.3.3.3.1.c.Serum Ve Serviko-Vaginal Proteazlar	40
7.3.3.3.1.d.Maternal Serumdaki Enfeksiyon Markerleri	40
A-)C-REAKTİF PROTEİN(CRP)	40
B-)ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI(ESR)	42
C-)SERUM LÖKOSİT SAYISI(WBC)	42
D-)İTERLÖKİN-8(IL-8)	42
E-)FERRİTİN	44
F-)ICAM-1	44
7.2.3.4.Prolaktin	44
7.2.3.5.Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1(IGFBP-1)	44
7.2.3.6.Maternal Serum Alfa Fetoprotein(AFP) Düzeyi	45
8-PTL'nin Yönetimi	45
9-Gebelerde Önleyici Konular	47
9.1.Konsepsiyon Öncesi	47
9.2.Erken Prenatal Bakım	47
9.3.Beslenme	48

9.4.Aktivite	49
9.5.Hayat Stili	48
9.6.Taramalar	48
9.7.Stress	48
9.8.Diğer Risk Faktörleri	48
10.Tedavi	49
10.1.Yatak İstirahati	49
10.2.Sedasyon	49
10.3.Hidrasyon	49
10.4.Tokoliz	49
10.4.1.Tokolitik İlaçlar	50
10.4.1.a.Beta-Mimetikler	50
10.4.1.b.Kalsiyum Kanal Blokerleri	52
10.4.1.c.Magnezyum Sülfat	52
10.4.1.d.Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİD)	53
10.4.1.e.Oksitosin Antagonistleri	53
10.4.1.f.Kortikosteroid Uygulaması	54
MATERYAL-METOT	55
BULGULAR	59
TARTIŞMA	74
SONUÇ	84
KAYNAKLAR	85
EK-1:Bilgilendirilmiş Tıbbi Onam Formu Örneği	101
EK-2:Çalışma Formu Örneği	102

TABLÖLAR LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1: LBW'nin Sınıflaması	5
Tablo-2: Uterin Anomalilerinin Preterm Doğum Oranları	12
Tablo-3: fFN'nin Prediktif Değerleri	36
Tablo-4: Preterm Eylemin Teşhisi(23-36 6/7 Haftalar Arası)	46
Tablo-5: Tokoliz Kontraendikasyonları	50
Tablo-6: Olguların Gruplara Göre Dağılımı	59
Tablo-7: Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	60
Tablo-8: Gruplardaki Ptb Sayıları	60
Tablo-9: Çalışma Ve Kontrol Grubu Arasındaki IL-8 Düzeyleri	60
Tablo-10: İL-8 İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki	62
Tablo-11: PTL Ve Kontrol Grubu Arasındaki WBC Düzeyleri	62
Tablo-12: WBC İle BMI, Doğum Haftası ve m-CRP Arasındaki İlişki	63
Tablo-13: PTL Ve Kontrol Grubu Arasındaki m-CRP Düzeyleri	63
Tablo-14: m-CRP İle Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki	65
Tablo-15: PTL Ve Kontrol Grubu Arasındaki Sedimentasyon Düzeyi ve Cx Uzunluğu	65
Tablo-16: PTL Ve Kontrol Gruplarındaki IL-8, m-CRP Düzeyleri ve Doğum Haftaları	66
Tablo-17: Gruplar Arası IL-8 ve Median IL-8 Düzeyleri	67
Tablo-18: Gruplar Arası m-CRP ve Median m-CRP Düzeyleri	68
Tablo-19: Gruplar Arası WBC ve Median WBC Düzeyleri	68
Tablo-20: Maternal serum IL-8,m-CRP seviyeleri ve doğuma kadar geçen süre	69
Tablo-21: İL-8'in PRL'i Belirlemede Sensitivite ve Spesifitesi	72
Tablo-22: m-CRP'nin PRL'i Belirlemede Sensitivite ve Spesifitesi	72
Tablo-23 : m-CR+İL-8'in PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi	
Tablo-24: Çalışma Ve Kontrol Grubunda Serum IL-8 Konsantrasyonu 10,54pg/ml Seviyesine Göre Örnek Alınmasından Doğuma Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması	73
Tablo-25: Çalışma Ve Kontrol Grubunda Serum m-CRP Konsantrasyonu 7,19mg/L Seviyesine Göre Örnek Alınmasından Doğuma Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1: Serviksteki Hunileşme	13
Şekil-2: PTL'nin Gestasyonel Yaşa Göre Sınıflaması	15
Şekil-3: Termde Doğumun Patofizyolojisi	16
Şekil-4: Farklı Patognetik Prematüriteye Yol Açan Biokimyasal Yollar	17
Şekil-5: CRH Aktivasyonunun; PTL'deki Mekanizmaları	18
Şekil-6: Asendan IU Enfeksiyonun İlerlemesi	20
Şekil-7: Enfeksiyonda Preterm Eylem Hipotez Şeması	25
Şekil-8: Abruption İle İlişkili PTL Mekanizmasını Gösteren Şema	26
Şekil-9: Uterin Gerilmeye Bağlı PTL Mekanizması	27
Şekil-10: PTL Patofizyolojik Yollarının Özeti	27
Şekil-11: Preterm Eylem Yönetim Algoritması	43
Şekil-12: IL-8 İle PTL Grubu Ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki	56
Şekil-13: WBC İle PTL Grubu Ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki	57
Şekil-14: m-CRP İle PTL Grubu Ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki	58
Şekil-15: Gruplar Ve Doğum Haftası Arasındaki İlişki	60
Şekil-16: Doğum Süresi İle Maternal Serum IL-8 Düzeyleri Arasındaki İlişki	63
Şekil-17: Doğum Süresi İle Maternal Serum m-CRP Düzeyleri Arasındaki İlişki	64
Şekil-18: IL-8 Değerinin PTL Grubu İçin Roc Eğrisi(Sensitivite-Specificity)	64
Şekil-19: Endotoksin Verilmesi Sonrası Sitokinlerin Yükselme Zamanını	75

KISALTMALAR

ART: Yardımcı Üreme teknikleri (assissted reproductive techniques)
ACTH: Adrenokortikotropin
AF: Amniyotik Sıvı (amniotic fluid)
BV: Bakteriyel Vaginosis
BMI: Body Mass Index
CRP: C-Reaktif Protein
CL: Serviks Uzunluğunun (cervical lenght)
CRH: Kortikotropin–Releasing Horman
COX-2: Siklo-Oksijenaz
DM: Diabet
DES: Dietil stilbestrol
E2: Estradiol
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EONI: Erken Başlangıçlı Neonatal Enfeksiyon (early onset neontional infection)
fFN: Fetal Fibronektin
FISH: Fuorencent Insitu Hibritizasyonla
HT: Hipertansiyon
IL: Interlökin
IU: Intrauterin
IUGR: Intra Uterin Gelişme Geriliği
IAI: Intra Amniyotik İnflamasyon
IGFBP-1: Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1
ICAM: Intra Sellüler Adezyon Molekülleri
IVH: İntraventriküler hemoraji
LBW: Düşük doğum ağırlıklı infant (low birth weight)
LPS: Lipopolisakkarit
MMP: Matrix Metallo Proteinaz
MIAC: Amniyotik Sıvının Mikrobiyal İnvazyonu
MHZK: Myozin Hafif Zincir Kinaz
M-ALP: Maternal Serum Alfa Feto Protein
NEC: Nekrotizan enterokolit
ÖR: Örnek

PLT: Preterm doğum eylemi (preterm labor)

PTB: Preterm doğum (preterm birth)

PDA: Patend ductus arteriosus

PG: Prostaglandin

PR: Progesteron

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PGDH: Prostaglandin Dehidrogenaz

PPROM: Preterm Prematur Erken Membran rüptürü (preterm premature rupture of membranes)

PRRs: Immun Sistem Tanıyıcı Reseptörler

RDS: Respiratuar distres sendromu

SPTB: Spontan Preterm Doğum

STB: Spontan Term Doğum

TLRs: Toll-like resptör

TVUSG: Transvaginal ultrason

VLBW: Çok Düşük Doğum Ağırlığı (very low birth weight)

WHO: Dünya sağlık örgütü (world health organization)

WBC: Serum Lökosit Sayımı (white blood cell)

ÖZET

AMAC

Preterm eylemi başlatan faktörler kesin olarak bilinmese de enfeksiyonun uterin kontraksiyonları başlatmakta önemli bir rol aldığı düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda proinflatuar sitokin olan IL-8 in diğer enfeksiyon markerlarına (m-CRP, sedim, lökosit) göre daha erken dönemde (ilk 24 saatte) yükseldiği saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında IL-8'in preterm eylemde erken enfeksiyon markerı olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması ve rutin olarak kullandığımız enfeksiyon markerlarına göre erken dönemde yükseliyor olmasının preterm eylemi tetikleyen enfeksiyonun erken teşhisini sağlayıp sağlamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır

MATERYAL METOD

2010 yılında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine preterm eylem tanısı ile kabul edilen 24-34. hafta arası 56 gebe ve 24-34 hafta arası 27 gebenin maternal serum IL-8, m-CRP, ESR ve WBC düzeylerini ölçmek için kan alındı. Bu örneklerden IL-8 ELIZA ile çalışıldı. Alt genital yolların enfeksiyonunu saptamak için tüm hastalardan serviko-vaginal kültür alındı.

BULGULAR

Çalışma grubunda ortalama IL-8 düzeyi (n=56); CX kültürü (-) olan hastalarda $17,96 \pm 12,405$ pg/ml ve CX kültürü (+) olan hastalarda $18,20 \pm 15,428$ pg/ml'ye karşı kontrol grubunda (n=27) $4,97 \pm 2,856$ pg/ml olarak bulduk. Kontrol ve preterm eylem (PTL) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p=0,000<0,01), aynı zamanda maternal kontrol grubunda serumundaki m-CRP, kontrol grubunda $3,12 \pm 2,077$, PTL grubundaki CX kültürü (-) olan gebelerde $17,79 \pm 13,75$, CX kültürü (+) olan gebelerde $16,17 \pm 14,313$, olarak belirlendi.CX kültürüne göre veriler normal belirlendi. PTL ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p=0,000<0,01). Preterm doğumu (PTB) önceden belirleyebilmek için IL-8'in en yüksek değerini $10,54$ pg/ml olarak saptadık ve bu değerden daha yüksek serum IL-8 konsantrasyonunun pozitif prediktif değeri %85,36, negatif prediktif değeri %64,2, olarak hesaplandı. En az $10,54$ pg/ml'lik bir maternal serum IL-8 konsantrasyonu %70 bir duyarlılık (sensitivite) ve %81,8'lik özgüllük (spesifite) ile PTB'ü önceden tahmin edebildiğini belirledik. Bu doğrultuda; IL-8+m-CRP'nin birlikte kullanıldığında PTB tahmin etmedeki (+) prediktif değeri=%75,9 olarak bulduk.

SONUÇ

Maternal serum IL-8 düzeyini lokal enfeksiyonu olan gebelerin yanı sıra preterm doğumun tahmininde non-invaziv marker olarak kullanılabilir. Ayrıca IL-8 ve m-CRP'nin birlikte kullanıldığında PTB'deki prediktivitesinin arttığı sonucuna vardık. Ayrıca maternal serum IL-8 konsantrasyonu yüksek olan hastalarda doğum süresinin kısalmış olduğunu bulunduk. Bu çalışmanın sonuçları öyle olduğunu gösterse de maternal serum IL-8'in ve m-CRP'nin PTB'in ve enfeksiyonun bağımsız bir belirteci olduğu kesin değildir. Ayrıca serum IL-8'le ilgili çalışmalar, PTB tehdidine öncülük eden inflamatuvar süreçlerin rolü hakkındaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır.

ANAHTAR

Interlökin-8, Bakteriyel vaginosis Preterm doğum, Preterm eylem, İntra-amniotic inflamasyon

ABSTRACT

AIM

Although the factors that initiate preterm activities are not known for certain, it was considered that the infection plays an important role in starting the contractions of the uterus and in the experiments conducted it was observed that IL-8 which is a pro-inflammatory cytokine (m-CRP, sediment, leukocyte) elevated at an earlier stage (the first 24 hours). In the light of this information, it should be investigated to see if IL-8 can be used or not as an early infection marker, and it should be evaluated to see if it can provide early diagnosis of the infection which triggers preterm labor which rises at an early stage.

MATERIAL METHOD

In 2010, blood was taken at the Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital from 56 pregnant women in their 24-34 weeks of pregnancy and admitted to the hospital for preterm labor diagnosis, and 27 pregnant women in their 24-34 weeks to check the levels of maternal serum IL-8 m-CRP, ESR and WBC. IL-8 ELISA was used in these samples. Cervico-vaginal culture was obtained from all the patients to determine the infection of subgenital paths.

RESULTS

In the working group, on an average we found IL-8 level ($n=56$), and in the patients with CX culture (-) $17,96 \pm 12,405$ pg/ml and in patients with CX culture (+) $18,20 \pm 15,428$ pg/ml and in the control group ($n=27$) $4,97 \pm 2,856$ pg/ml. A meaningful difference, statistically, was found between the control and the preterm labor (PTL) group ($p=0,000 < 0,01$). Additionally it was observed that the m-CRP in the maternal serum in the control group was $3,12 \pm 2,077$, and in the pregnant women in the PTL group CX culture (-) was $17,79 \pm 13,75$, and in pregnant women with CX culture (+) $16,17 \pm 14,313$. A meaningful difference, statistically, was observed between the PTL and the control group ($p=0,000 < 0,01$). We determined the highest value of IL-8 as 10,54 pg/ml in order to identify the preterm birth (PTB) in advance and we calculated IL-8 concentration positive predictive value as 85,36% and negative predictive value as 64,2 % which are much higher than this value. We observed that a maternal serum IL-8 of at least 10,54 pg/ml with 70% sensitivity and 81.8% specificity that PTB could be estimated beforehand. Along these lines, we found the predictive (+) value as 75.9% when IL-8+m-CRP are used together.

CONCLUSIONS

In addition to pregnant women who have local infections we can use maternal serum IL-8 level as non-invasive marker in the estimation of birth. Additionally, we concluded that predictivity in the PTB increased when IL-8 and m-CRP are used together. We also observed that the birth period reduced in the patients who had had a high concentration of maternal serum IL-8. Although the results of this study are in this way, it is not for certain that maternal serum IL-8 and m-CRP are independent identifiers of the infection in the PTB. Additionally, the studies related with IL-8 will increase the information on the inflammation processes which threaten the PTB. In order to determine the normal and abnormal level differences accurately, work needs to be made with larger groups.

KEYWORDS

Interleukin-8, Bacterial vaginosis Preterm birth, Preterm labor, Intra-amniotic inflammation.

GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum {Preterm birth (PTB)}; gebeliğin 20. hafta 6 günden sonra 36 hafta 6 günden arası veya son adet dönemine göre 259 günden önce oluşan doğumlardır.

Preterm doğum eylemi (PTL); 20 hafta 6 gün ve 36 hafta 6 gün arasındaki intakt membranları olan; trans-vaginal ultrasonda (TVUSG) servikal uzunluğu 20-30mm ve pozitif fetal fibronektin veya TVUSG’de servikal uzunluğu<20mm olan servikal değişikliklerle uterin kontraksiyonlar(60 dakikada ≥ 6 kontraksiyon) olmasıdır. Doğum ağırlığı önemli değildir.

Çok erken preterm doğum (PTB) : 20-23 hafta 6 gün arasında

Erken preterm doğum (PTB) : 24-31 hafta 6 gün arasında

Geç preterm doğum (PTB): 32-36 hafta 6 gün arası olan doğumlardır[1-172].

Preterm doğum tüm gebeliklerin yaklaşık %8-10’luk bir dilimini kapsar. Preterm doğumda major sorun; maternal ve perinatal bakım, perinatal morbidite ve mortalitedir. Dünyada yıllık 4 milyon tahmini neonatal ölümün %28’i preterm doğumlara atfedilebilir[2]. Neonatal ölümlerin yüzdeliği ülkeler arasında değişir neonatal mortalitenin derecesiyle paraleldir.

Preterm doğum eylemi birçok etyolojik faktör tarafından indüklenen kompleks semptom ve sinyallerin kombinasyonu olan bir sendromdur. Günümüzde erken doğumu öngörmek amacı ile kullanılan testler, olayın nedenleri ve fizyopatolojisi ile ilgili edinilen yeni bilgilere dayanmaktadır.

Erken doğumun ortaya çıkışında dört farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır:

- 1-Desidua-amniyon-koryon inflamasyon,
- 2-Desidual kanama,
- 3-Uterusun aşırı gerilmesi,
- 4-Normal fizyolojik mekanizmaların prematür olarak aktivasyonu(Maternal ve/veya fetal stresse bağlı plesantal-fetal hipotalamik pituiter adrenal aksın prematür aktivasyonu).

Preterm eylem ve preterm prematür membran rüptürü(PPROM) gelişen vakaların

önemli bir kısmında etiyolojide intrauterin enfeksiyonların rol alabileceği düşünülmektedir. PPRM olan vakalarda %30 oranında intrauterin enfeksiyon varlığı gösterilmiştir. İntrauterin enfeksiyonlar tedavi edilmediği takdirde olumsuz maternal ve fetal sonuçlar doğurabilir.

Her zaman klinik olarak aşikâr olmayan intrauterin enfeksiyonların tespit edilmesi için klinikte takip edilen sedimentasyon hızı, C-Reaktif Protein (CRP), lökosit sayısı, maternal ateş, maternal-fetal taşikardi, uterin hassasiyet gibi bulgular geç dönemde yararlı olabilmektedirler. Amniyosentez yapılarak alınan amniyon mayiinin incelenmesi oldukça tanısal fakat invaziv bir testtir. Çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin prenatal dönemde tespit edilebilmesi, intrauterin enfeksiyonların erken tespitinde de kullanılabileceği öne sürülmektedir. Çünkü pro-inflamatuar sitokinlerin intrauterin enfeksiyonda klinik ve laboratuvar parametrelerinden daha önce yükseldiği gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda;

Preterm eylemi başlatan faktörler kesin olarak bilinmese de enfeksiyonun uterin kontraksiyonları başlatmakta önemli bir rol aldığı düşünüldüğünden ve son dönemde yapılan çalışmalarda pro-inflamatuar sitokin olan IL-8'in diğer enfeksiyon markerlarına (m-CRP, Sedim, lökosit) göre daha erken dönemde enfeksiyonda (ilk 24 saatte) yükselmesi bilgisi ışığında IL-8'in araştırılması ve rutin olarak kullandığımız enfeksiyon markerlarına göre erken dönemde yükseliyor olmasının preterm eylemi tetikleyen enfeksiyonun erken teşhisini sağlayıp sağlamayacağının değerlendirilmesi amaçlamaktayız

GENEL BİLGİLER

1.GİRİŞ

Preterm doğum tüm doğumların %10-15'ini kapsar. Neonatal morbidite ve mortalitenin birincil sebebidir ve kongenital anomalilere bağlı olmayan neonatal ölümlerin %75'inden sorumludur[1]. Yaşayan tüm yenidoğanların %30'u düşük doğum ağırlıklıdır(<2500gr) ve bu olguların tedavi süreci oldukça pahalıdır.

PTB tetikleyen patofizyolojik olaylar net olarak bilinmemektedir. PTB'de birçok risk faktörü bulunmaktadır. Erken doğum eylemi(PTL) ile gelen hastaların yaklaşık %40-50'si gerçekten PTB olmaktadır[1]. Son zamanlarda, daha çok endüstriyel ülkelerde PTB oranlarında artış vardır[3-4]. 2007'de; 1990'dan bu yana PTB oranı yaklaşık %21 artmıştır. Son dönemdeki artışın en önemli nedeni ART(yardımcı üreme tekniklerindeki) artıştır, ART ile oluşan tek gebeliklerde PTB riski daha yüksektir, aynı zamanda maternal ve fetal sağlıkta kötüleşme artış göstermektedir.

2.TERMİNOLOJİ

2.1.Preterm Eylem:

2.1.1.Preterm Doğum Eylemi(PTL) ve Preterm doğumun(PTB) Tanımı:

Preterm doğum (PTB); doğum ağırlığına bakılmaksızın gebeliğin 20. hafta 6 günden ile 36 hafta 6 günleri arası veya son adet dönemine göre 259 günden önce oluşan doğumlardır.

Çok erken preterm doğum (PTB)	:20-23 hafta 6 gün arasında
Erken preterm doğum (PTB)	:24-31 hafta 6 gün arasında
Geç preterm doğum (PTB)	:32-36 hafta 6 gün arası olan doğumlardır[2].

Preterm doğum eylemi (PTL); 20 hafta 6 gün ve 36 hafta 6 gün arasındaki intakt membranları olan; transvaginal ultrasonda (TVUSG) servikal uzunluğu 20-30mm ve pozitif fetal fibronektin veya TVUSG'de servikal uzunluğu<20mm olan servikal değişikliklerle uterin kontraksiyonlar (60 dakikada $\geq$ 6 kontraksiyon) olmasıdır.

Dünya Sağlık Örgütüne göre (WHO) PTB, doğum ağırlığına bakılmaksızın maximum 37. haftada görülen herhangi bir doğumdur[5].

Williams Obstetrik, 38 haftadan önce olan doğumu PTB olarak adlandırır.

Geleneksel olarak pediatrik prematüriteyi 2500 veya daha az olan doğum ağırlıkları olarak tanımlarlar. Bugün ise prematüritenin yaygın tanımı ise düşük doğum ağırlıklı(LBW) yenidoğan infant olarak tanımlanır.

Düşük gestasyonel yaş PTB’de sınırlıdır, fetusun canlı veya ölü olup olmadığına bakılmaksızın 20 haftadır. Alt sınırda geleneksel ilaç tedavileri ve bazı yasal ölü doğum tanımları durumundan ziyade klinik kullanım önemlidir(ör: infantın neonatal yaşama kabiliyeti).

2.1.2.PTB’nin Önemi:

PTB, üreme tıbbındaki en önemli konulardan biridir[3]. PTB, neonatal morbitide ve mortalitenin önde gelen nedenidir[4]. Dünyada yıllık 4 milyon neonatal ölümün %28’i direkt PTB’ye bağlıdır[2]. PTB sonucu oluşan tüm neonatal ölümlerin yaklaşık %20’si asfiksik doğum ve enfeksiyon sebebiyle olan büyük ölçüde önlenabilir neonatal ölümlerdir.

Yaşayan preterm infantın major hastalıkları organ immatüritesinin sonucudur, hastalığın şiddeti ve insidansı gestasyonel yaşla(GH) ters ilişkilidir. Bu durumlar:

- Respiratuar distress sendromu(RDS)
- Patent ductus arteriosus (PDA)
- Nekrotizan enterokolit(NEC)
- Hiperbilirubinemi
- İntraventriküler hemoraji(IVH)
- Prematüre retinopatisi

Bu durumların uzun dönemde çok ciddi sekelle seyretme riski yüksektir(ör: körlük, sağırılık, serebral palsi ve mental retardasyon gibi). Günümüzde neonatal yaşama, 22-23 gebelik haftalarına kadar erken dönemlerde rapor edilmeye başlanmıştır ve son yıllarda bu infantlardaki sekel oranları daha yüksek saptanmıştır(%30)[4]. Bunun için, prematür eylemi durdurmak ve bundan korunmak en önemli hedefimiz olmalıdır.

3.EPIDEMİYOLOJİ

3.1.PTB'nin Epidemiyolojisi:

İnsanda, preterm doğumun etyolojisini ve preterm doğuma yol açan epidemiyolojik etkenleri açıklamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Birçok epidemiyolojik risk faktörü, sadece etyolojik değildir ve PTB riski artan hastaların kolayca belirlenmesini sağlar.

Son zamanlardaki çalışmalarda; fetal komplikasyonların, medikal ve obstetrik maternal komplikasyonların ve membran rüptürünün PTB'nin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğunu göstermiştir.

Amon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek riskli birçok infant(1000 gr'a eşit ya da daha az) günümüzde önlenemeyen etyolojik faktörlerin sonucunda prematür doğmuştur ve bunlar önlenememiştir. Buna rağmen; plesantal patolojiler sistematik çalışılmamıştır ve %82'sinin bulgularla ilişkisi saptanmıştır.

3.1.a. Low Birth Weight (LBW)'ın Sınıflaması:

Tablo1: LBW'nin sınıflaması

Kategori:	Ağırlık:(gr)
Düşük doğum ağırlığı	<2500
Çok düşük doğum ağırlığı	<1500
Çok çok düşük doğum ağırlığı	<=1000

Birçok hafif preterm infantın, 2500 veya daha üstünde doğum ağırlıkları vardır. PTB ve LBW'in durumlarının patogenezi farklıdır, fakat birçok predispoze faktör ortaktır. Bu olgular sıklıkla birlikte kabul edilir. 2000 gr veya daha fazla doğum ağırlığındaki LBW infantların %60'ından daha fazlasında yaşama şansı son derece yüksektir ve neonatal morbitide çok düşüktür. Üstelik hemen hemen preterm doğumların %85'i 32 hafta veya üstünde meydana gelirken gestasyonel yaşa spesifik mortaliteyle korele değildir(%4 veya daha azdır). Neonatal mortalite ve şiddetli morbidite geç 2. trimestir ve erken 3. trimestirde prevalansı daha fazla olma eğilimindedir.

Son dekatlarda; neonatal ve infant mortalite oranlarında büyük ölçüdeki azalmalara rağmen, üreme tıbbındaki ilerlemeler nedeniyle LBW ve VLBW doğumların insidansı azalmamıştır. 1970-1980 arasındaki LBW oranı %6.7 iken; 2002’de bu oran %8’e, doğal PTB doğum oranı %10.2’den %12’ye yükselmiştir[6].

Dünya genelinde yaklaşık 12.9 milyon bebek her yıl çok erken doğmakta ve preterm doğum insidansı %9.6 olarak görülmektedir[5]. Bu doğumların dünyadaki dağılımı eşitsizdir, tüm PTB’ın %85’i Afrika ve Asya’da olmaktadır. Bunların yıllık PTB’i 11 milyon olarak tahmin edilmektedir. Sırasıyla Afrika ve Asya’da PTB oranı tüm doğumların %11.9 ve %10.9 dur[5]. Diğer gelişmiş ülkelerdeki preterm doğum aralığı %5.9’dur. Irksal ve etnik farklarda preterm doğum oranını anlamlı olarak değiştirmektedir. Siyah kadınlardaki PTB insidansı %17.4 ve beyaz kadınlardaki %11’dir. Bu demografik farklılığın nedenleri;

Sosyoekonomik durumlar ve ırklar arasındaki biyolojik farklılıklardır. Sosyoekonomik dezavantajlar, LBW infant relatif riskini 2 kat arttırır. Siyah kadınlarda (ör: sifiliz, gonore, klamidy ve trikomonas gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar) alt ürogenital yol enfeksiyonu diğer etnik gruplardan daha yüksektir. Siyah kadınlarda aynı zamanda bakteriyel bakteriyel vaginosis (BV), grup B streptokok enfeksiyon oranlarında yüksektir. Bakteriyel vaginosis oranı siyah kadınlarda %20-50 iken beyaz kadınlarda %7-30’dur[7-8].

Neonatal dönemdeki bebek mortaliteleri büyük miktarlarda artmaktadır. Tüm neonatal ölümlerin yüksek yüzdeliği PTB ile ilişkilidir(%28). PTB, perinatal ve uzun dönem morbitienin %50’den ve tüm perinatal mortalitenin %75’inden daha fazlasıyla birliktedir[9]. Birkaç gelişmiş ülke, klinik pratikteki geçici uygulamalarla sorunları kaldırmayı amaçlamıştır. Bebek doğmadan önce ve PTB esnasında anneye uygulanan steroidler, ki bunlar; maliyet etkin girişimlerdir, komplikasyonları ve erken neonatal morbitideyi azaltmışlardır[10]. 34 haftanın altındaki preterm bebeklere steroid uygulaması %80 fayda sağlamıştır[11].

4.ETYOLOJİ

4.1.PTB’nin Risk Faktörleri:

PTB’nin etyolojisi tamamen anlaşılamamıştır ve multipl mekanizmalar tarafından başlatılan bir sendrom olarak kabul edilmektedir. PTB ile bağlantılı;

4.1.a. Nedensel faktörler:

1. İatrojenik preterm doğum

2. Maternal sebepler

- Düşük gebelik öncesi ağırlık (BMI<19.6)
- Anne yaşının 18 den küçük veya 35 den büyük olması
- Gebelik hikayesi;
- Önceki PTB öyküsü (Gebelik haftası ne kadar erken olursa o kadar yüksek tekrarlama riski vardır).
- Kısa gebelik intervalleri(ör:<6 ay)
- Ağır iş, sosyal durum, öğrenim seviyesi ve fizyolojik durum
- Anemi
- Sigara içimi
- Enfeksiyon (bakteriel vaginosis, trichomoniasis, chlamidya, gonore, sifiliz)
- Genitoüriner enfeksiyon ve kolonizasyon (ör: asemptomatik bakteriüri, pyelonefrit)
- Ciddi viral enfeksiyon
- Anlamlı sistemik medikal hastalık
- Nonobstetrik abdominal patoloji
- Uyuşturucu kullanımı
- Travma
- Psikolojik durumlar (ör: depresyon, stres)
- Şiddetli preeklamsi veya eklamsi

3. Uterin sebepler:

- Malformasyonlar
- Akut aşırı gerilmeler
- Büyük veya dejenere myom
- Desidual enfeksiyon, desidual tromboz ve hemoraji
- İdiyopatik uterin aktivite

4. Plasantal sebepler:

- Plesanta abruption
- Plesanta previa
- Marginal plesanta kanaması
- Büyük koryoanjioma

5. Amniyotik sıvı sebepleri:

- İntakt membranlı oligohidroamniyoz
- Koryoamniyotik membranların preterm rüptürü
- Polihidroamniyoz
- Subklinik intraamniyotik enfeksiyon
- İntrauterin enfeksiyon, klinik koryoamniyonit

6. Fetal sebepler:

- Fetal malformasyon
- Multifetal gebelik
- Fetal hidrops
- IUGR
- Fetal distress

7. Servikal sebepler:

- Akut servisit ve vaginit
- 14-28. haftalar arasında kısa servikal uzunluk

4.1.b. *Biyolojik ve genetik belirleyiciler:*

- 22-34 haftalar arasında pozitif fFN

4.1.c. *Çevresel faktörler*

4.1.d. *İstenmeyen davranışlar:*

- Sigara kullanmak
- Ağır alkol tüketimi
- Kokain
- Eroin.

4.2. Maternal Risk Faktörleri:

4.2.a. Önceki Gebelik ve Jinekolojik Öyküsü:

Önce PTB olan kadınlardaki rekürrens riski %15-50 arasındadır buda; önceki doğumdaki gestasyonel yaşa ve gebelik sayısına bağlıdır[12]. Erken gestasyonel yaş daha fazla risklidir. Önceki gebeliği preterm olan kadının diğer gebeliğinde PTB olma riski 2.5 kat artar. Persistan veya rekürren intrauterin enfeksiyon muhtemelen PTB'leri açıklamaktadır[12].

Ayrıca DM, HT, obezite ve gebelikler arasındaki sıklık süreside PTB'yi indükleyen altta yatan nedenlerden olabilir.

Servikal cerrahi(kon biyopsi ve LEEP), multipl dilatasyon ve evakuasyon, dietilstilbestrol (DES) maruziyeti ve çeşitli uterin anomaliler PTB ile birliktedir[13].

4.2.b. Maternal Demografik Özellikler:

17 yaşından genç veya 35 yaşından yaşlı kadınlarda PTB riski daha fazladır. Düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum diğer birbirinden bağımsız risk faktörleridir[14-15].

Gebelikler arasındaki zamansal yakınlık PTB riskini arttırır[16-17]. Gebelikler arasındaki interval 6 (altı) aydan daha az ise PTB riski 2 kat artar[17]. Mekanizma açık değildir fakat uterusun normal durumuna dönmesi için gereken süre ve inflamatuvar durumların iyileşmesini içerir.

4.2.c. Beslenme ve Fiziksel Durumu:

Gebelikte beslenme durumu; BMI, besin alımı ve serumdaki çeşitli analizlerle tanımlanır. Örneğin gebelik öncesi düşük BMI daha yüksek spontan PTB ile birliktedir, obezite koruyucu olabilir[18].

Düşük demir, folat ve çinko düzeyi normal serum düzeyine göre daha fazla PTB'ye neden olur[19].

4.2.d.Güncel Gebelik Özellikleri:

Multipl gebelikler, PTB için belirgin risk taşıır. İkiz gebeliklerin %60'ı PTB'dir.

Vaginal kanama, abruptio plesanta veya previa PTB için yüksek risk faktörüdür. Poli veya oligohidroamniyoz gibi sıvı anormallikleri PTL veya PPRROM la ilişkilidir.

4.2.e.Psikososyal Özellikler:

Annelerin psikososyal ve sosyal yüksek stress seviyelerindeki yaşamlarında, PTB genele göre 2 kat artmıştır[20].

4.2.f.Olumsuz Davranışlar:

Sigara PTB riskini 2 kat arttırır[21].

4.2.g.Enfeksiyon:

Bakteriyel vaginosis (BV) PTB ile birlikteir. BV üreme çağındaki kadınlarda vaginal akıntının en yaygın nedenidir. BV, vaginadaki mikrobiyolojik ekosistemin değışikliklerini tanımlayan durumdur[22], sonuçta eş zamanlı anaerobik ve fakültatif bakteriler artar, laktobasillus türleri azalır, yani vaginanın normal mikroflorası azalır. Vaginal pH artar ve anaeroplarda daha fazla üreme oluşur.

Obstetrik komplikasyonları:

- Spontan abort
- PTB
- PTL
- PPRROM
- Amniyotik sıvı enfeksiyonu
- Postpartum endometrit.

Trichomonasın; PTB oluşturma relatif riski (RR) 1.3'dir[23]. Chlamidya; sadece maternal immun cevap varlığında PTB ile ilişkilidir ve relatif riski 2'dir. Syphiliz ve gonoreenin PTB riski 2'dir.

Bu bilgiler temelinde; asemptomatik BV olan tüm gebelerde PTB'yi önlemek için tarama ve tedavi tavsiye edilmez. Gebelerde tedavi endikasyonları açık değildir. Gebelerdeki

BV için kabul edilen endikasyon, semptomatik enfeksiyondur. Topikal tedavi jinekolojik hastalarda oral tedavi kadar etkilidir, fakat sadece oral tedavinin semptomatik BV’de PTB riskini azalttığı bulunmuştur.

Erken teşhis ve tedavi; geç ikinci trimestr tedavi ile karşılaştırıldığı zaman PTB önleme girişimi daha etkilidir. Bu nedenle; ilk prenatal vizitte önceki gebeliğinde PTB olan olan hastalarda tarama tavsiye edilir. 24-34 haftalar arasında semptomatik PTL olan asemptomatik BV’i kadınlarla BV olmayan kadınlar karşılaştırıldığında PTB riski artmıştır[22]. Robert ve ark. yapmış olduğu çalışmada; 24. haftada vaginada veya serviksteki kronik enfeksiyon ve yüksek fibronektin konsantrasyonlarının ortalama sonraki 7 haftada koryoamniyonit gelişmesi ile birliktedir sonucuna varmışlardır[151].

Bir kaç genital olmayan; pyelonefrit, asemptomatik bakteriüri, pnömoni, periodental enfeksiyon ve apendisit gibi enfeksiyonlar PTB’ye neden olur[24].

Asemptomatik bakteriüri ve PTB arasındaki ilişki açıktır, tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri gebelik esnasında pyelonefrite yol açabilir.

İntrauterin (IU) enfeksiyon sıklıkla ve önemli olarak PTB’ye yol açan mekanizmadır[25] IU enfeksiyon sıklıkla kroniktir ve eylem başlayana ve membranlar rüptüre olana kadar genellikle asemptomatiktir. Eylem esnasında bile birçok kadında, koryoamniyonitis olup sonra gösterilen(histolojik bulgular ve kültürle) PTL’in diğer bulguları yoktur. Bu nedenle IU enfeksiyonlu kadınların saptanması oldukça zordur[138]. Mikrobiyolojik çalışmalar IU enfeksiyonun PTB’nin %25-40’ından sorumlu olduğunu göstermiştir[25]. 21-24 haftalarda spontan doğumlarda histolojik koryoamniyonit 35-36 haftalara göre %10 daha fazladır. İntraamniyotik pozitif kültür sonuçlarında PTB ile ilişkilidir ve birçok vakada vaginal kültürdeki aynı organizmalar üremiştir. Bu nedenle, serviko-vaginal bakteriler asendan yolla üst genital yolların enfeksiyonuna ve desiduite neden olduğu görülür. Membranlardaki bakteri ve amniyotik sıvıdaki inflamatuvar cevap PTB nin %80 inden fazlasında mevcuttur. Bu nedenle enfeksiyon PTB’nin muhtemel nedenidir[25].

4.3.Uterin Malformasyonlar:

Uterin malformasyonu olan kadınlarda PTB riski malformasyonun şekline göre %25-50 arasındadır. Müllleriyen füzyon anomalisi servikte olursa servikal disfonksiyon, uterusu olursa plesanta yerleşim bozukluğu ortaya çıkar[26].

Tablo-2:Uterin anomalilerinin preterm doğum oranları

UTERİN ANOMALİ	PRETERM DOĞUM ORANI(%)
UNİKORNİS	%37
DİDELPHİS	%37
BİKORNİS	%27-80
ARKUAT	%18
SEPTAT	%4-17

Uterusun özellikle submukozal ve intramural myomları da PTL riskini arttırmaktadır.

4.4.Plesantal Anomaliler:

Gebelikte vaginal kanama, plesanta previa, plesanta abruptio ve orjini belirsiz olan kanamalar PTB için risk faktörüdür. Birinci ve ikinci trimestrdaki vaginal kanamanın PTB ve PPRM için odd ratiosu 7,4'tür[139]. Tipik olarak vaginal kanamalı PTB yapan hasta özellikle beyaz, multipar ve eğitimli hastalardır. Yapılan çalışmalarda PTB yapan hastalarda term doğum yapan hastalara göre daha fazla anormal uterin arter velosimetrisi vardır[139].

4.5.Amniyotik Sıvı İle İlgili Anormallikler:

Uterusun aşırı distansiyonuna sebep olan, çoğul gebelikler ve polihidroamniyos gibi faktörler ve servikal yetmezlik PTB riskini artırır. Multifetal gebeliklerde PTB sıklığı %17'dir, ve doğumdaki ortalama gestasyonel yaş ikizlerde 35.3 hafta, üçüzlerde 32.2 hafta ve dördüzlerde 29.9 haftadır[140]. PTB tekil gebeliklere göre multipl gebeliklerde en az 12 kat daha yaygındır. Tüm ikiz gebeliklerin maksimum %50'si ve tüm üçüz gebeliklerin %90'ı, tekiz gebeliklerinde yalnızca %6'sı LBW'li doğmaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri(ART), ikiz gebelik sayısında artışa yol açmıştır. Ayrıca ART'la elde edilen multipl gebeliklerde spontan PTL ve abruptio plesanta insidansı daha yüksektir[27-28]. Multipl gebeliklerde PTB yanı sıra preeklamsi(insidans %20-33), şiddetli polihidroamniyoz, IUGR, fetal malformasyon, non-immun hidrops ve ikizden-ikize transfüzyon sendromu gibi komplikasyon tekil gebeliklere göre oldukça fazla görülmektedir.

4.6.Fetal Sebepler:

Fetal malprezantasyon, PTL ve PTB olan hastalarda yaygındır. Malprezantasyon insidansı gestasyonel yaşla ters ilişkilidir. Preterm infantlarda fetal malformasyon insidansı yüksek olduğu için malprezantasyon durumunda genetik sendrom ve fetal malformasyondan şüphelenilmesi gerekir. Nisell ve arkadaşları, 28 haftadan sonra doğan ve 2500 gr'dan daha az ağırlığı olan tüm malprezantasyon anomalisi ile doğan infantların fetal malformasyon insidansı %13.6 olarak rapor edilmiştir.

4.7.Servikal Anomaliler:

Serviksin, gebeliğin devamı ve desteklenmesinde önemli rolü vardır.

4.7.1.Serviksin Histolojisi:

Uterus düz kas iken, serviks %80-85 konnektif doku, %10-15 düz kas ve geri kalanı elastindir[29].

4.7.2.Doğuma Yol Açan Servikal Değişiklikler:

Bilimsel çalışmalar servikal değişiklikleri dört faza bölmüştür[30].

FAZ-1:

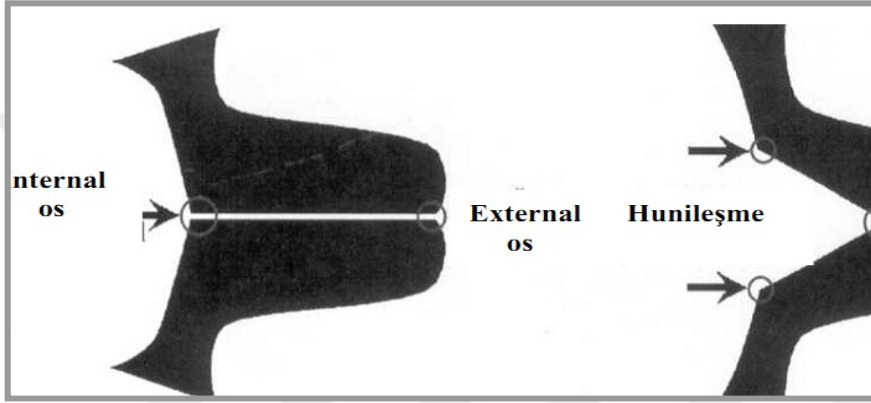
Kollojen fibrillerinin yavaşça şekillenmesini içerir. Serviks yavaşça yumuşar. Gebeliğin ilk aylarında bile servikal stromada hipertrofi, servikal glanlarda hem hipertrofi hem hiperplazi olur, servikal vaskülarite ve ödem artar. Serviksin gücünü arttırmak için kollojen sentezi artar. Bakteriyel toksinler bağlandığı zaman toll-like reseptör ekspresyonu olur. Servikal epitelyal hücreler, progesteronun yüksek doku düzeyleri ise enzimlerin ekspresyonunu stimüle eder.

FAZ-2:

3. trimestirde fizyolojiktir ve sıklıkla ripenning olarak adlandırılır, fakat erken olursa PTB'ye yol açar. Proteoglikanların, hidrofilik glikozaminoglikanların ve kollojen sentezinde artış ile birlikte. Bazı araştırmalar servikal ripening oluşumunda sitokinler ve ekstrasellüler

MMP'nin rol oynadığını göstermiştir. PG'ler servikal ripening'i indükler. Lokal progesteron metabolizması ve PG izoformlarındaki değişiklikler erken ripening oluşumunu artırır. İkinci fazın klinikte tespit edilen belirtileri çok erken oluşur, 2.trimestirde TVUSG ile servikal uzunluğun azaldığı görülür. Erken değişiklikler internal osta olur, fakat ultrason değişiklikleri ve sonoğrafik internal osun histolojisinin paralelliği açık değildir. Bu faz genellikle kontraksiyondan önce olur. Bu durum ilerledikçe asemptomatik kontraksiyonlar monitorizasyonla saptanır.

Şekil-1:Servikste ki hunileşme



FAZ-3:

Klinikle birlikte büyük değişiklikler görülür. Servikal dilatasyon, ekstrasellüler matriksteki kollejenaz ve proteazların salınımı ve lökosit invazyonu ile birliktedir. İnflamatuvar hücrelerin servikse ve amniyotik kaviteye invazyonu vardır. Servikal mukusu içeren koruyucu servikal bariyerin azalması, fırsatçı mikroorganizmaların uterusu invazyonuna izin verir. Klinik olarak servikal dilatasyon palpe edilir ve kontraksiyon monitorize edilir.

FAZ-4:

Doğumdan sonra yeniden şekillenmedir. İnflamasyon ve ödem çözülür ve normal yapıya döner.

4.7.3.Servikal Yetmezlik:

Servikal yetmezlik; hem önceki PTB hemde 2. trimestır kayıpları ve güncel gebeliğinde 24. haftadan önce servikal kısalma veya ağrısız servikal dilatasyonun varlığı olarak tanımlanır. Histolojik olarak servikal yetmezlik kollojen (sadece %67), tropokollajen molekülü ve kollojen-1 arasındaki bağlantılarda ve elastinde azalma ile karakterizedir[31]. Servikal yetmezlik varlığında membranlar daha fazla vaginal bakteri ile temas eder ve asendan yolla enfeksiyon riski artmaktadır. Edwards ve ark. geç serklaj(>19 hafta) yapılan olgularda koryoamniyonit riskinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, membranlar bombeleşiyorsa riskin %52.2'ye kadar yükseldiğini gözlemlemişlerdir[32].

4.7.4.Servikal Cerrahi:

LEEP, soğuk bıçak kone biyopsi ve lazer gibi servikal hikayesi olan gebe kadınlarda PTB riski artar.

4.7.5.Enfeksiyon Ve Serviks:

Kısa serviksi olanlarda intraamniyotik enfeksiyon insidansı yüksektir yani uterin kaviteye vaginadan asendan enfeksiyonuna izin verir, enfeksiyon ve koryoamniyonitisteki birçok belirtiçe de koreledir[138]. Kısa serviksi olan bakteriyel vaginosizli kadınlarda PTB riski artar; bunun enfeksiyondan ötürü mü, yoksa yetersiz servikal yapıdan ötürü mü olduğu ayırt edilemez ve uterin enfeksiyonun serviksin kısalmasından önce mi yoksa sonra mı olduğu belirsizdir[138]. Serviks uzunluğunun(CL)TVUSG ile ölçümü intakt membranları olan PTB yönetiminde çok faydalıdır. Gomez ve ark. düşük gestasyonel yaş ve kısa servikte MIAC riskinin daha arttığını ve servikal uzunluğu<15mm olan gebelerde IAI riskini %78 olarak buldular[141]. Gerçektende, TVUSG'de CL>=30 mm bulunan PTL'li hastalar bir hafta içinde doğumla ilişkili değişiklikler %1'den azdır.

4.7.6.Diğer PTB Yapan Servikal Sebepler:

- Multipl D&C
- Mulleriyen anomaliler
- DES maruziyeti
- Ehler Danlos Sendromu

5.SINIFLAMASI

5.1.PTB Sınıflaması:

5.1.1.PTL Tipine Göre:

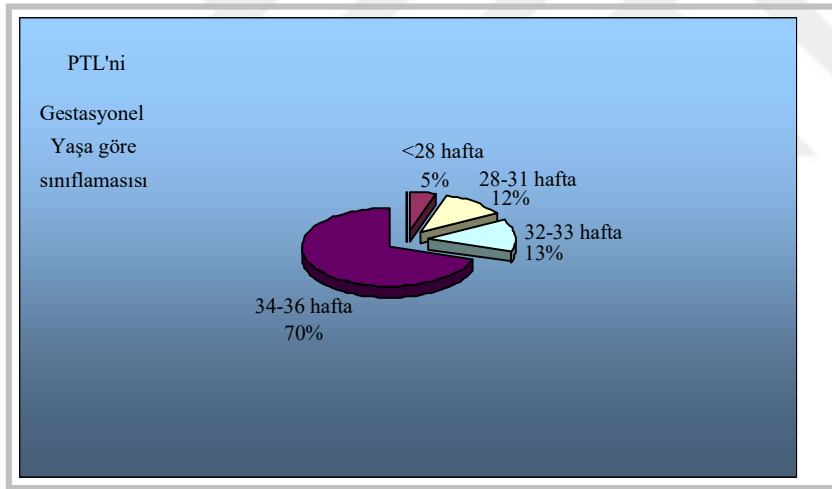
1-Sponten (%70)

2-İndüklenen (%30) [33]

5.1.2.Preterm Doğumun Gestasyonel Yaşa Göre Sınıflaması:

- yaklaşık %5 i <28 hafta
- %12'si 28-31 hafta arası
- %13'ü 32-33 hafta arası
- %70'i 34-36 hafta [33-34].

Şekil-2:PTL'nin gestasyonel yaşa göre sınıflaması



6.PTB PATOFİZYOLOJİSİ

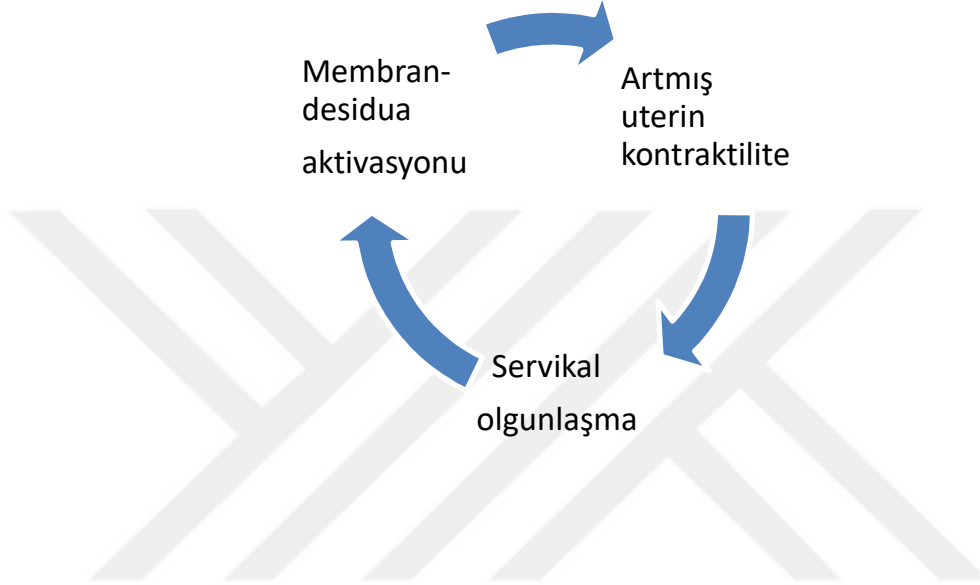
6.1.Spontan Term Doğumun (STB) Patofizyolojisi :

Termde spontan doğumun başlamasının normal mekanizması bilinmemektedir. Buna rağmen, eylemi olan olgularda biomoleküler sürecin mevcudiyeti literatürde yaygın yer bulur.

Termde spontan doğumun patofizyolojisinde, 3 temel mekanizma rol alır. Bunlar:

- 1-Membran-desidual aktivasyon
- 2-Artmış uterin kontraktile(gap-junction yapıları ve oksitosin reseptörlerinin artışı)
- 3-Servikal olgunlaşma

Şekil-3:Termde doğumun patofizyoljisi



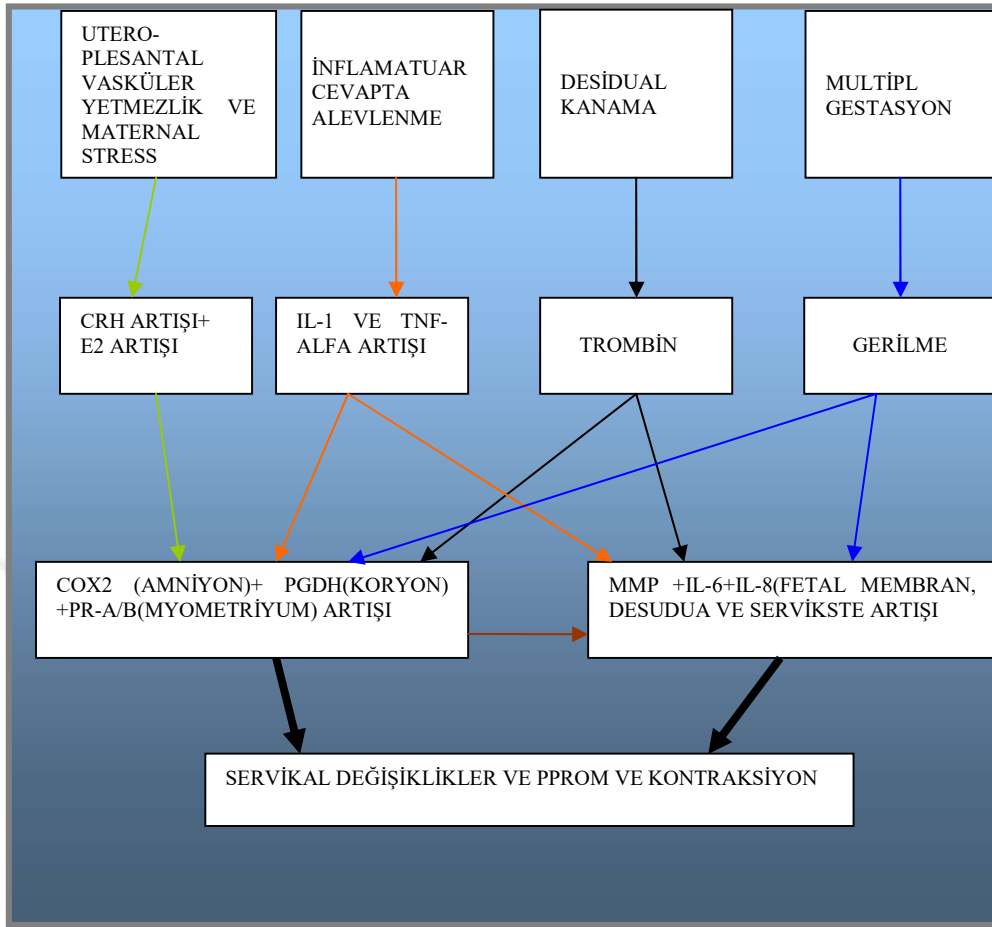
STB'yi başlatan faktörler; plesantada, koryonik ve desidual membranlarda ve fetustan gelen biokimyasal mesajlarla birlikte lokal üretilir, eylemin başlamasında bazı kompleks yolları aktive eder. Temel olarak bu mekanizmalar myometrial kontraksiyona neden olmalı, buda 2 yolla meydana gelir.

- 1-intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı
- 2-myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonu ile

6.2.Spontan Preterm Doğumun Patofizyolojisi(SPTB):

Spontan PTB, tüm PTB'lerin %70'inden sorumludur. Geri kalan %30'u iatrojenik (indüklenen) PTB'dir.

Şekil 4:Farklı patogenetik prematüriteye yol açan biokimyasal yollar



6.2.1.İlk Yol: MATERNAL VE/VEYA FETAL STRES:

Plesantal-fetal hipotalamik-pituiter-adrenal aksın prematür aktivasyonu:

Hem maternal hem fetal stres PTB ile birlikte. Perikonsepsiyonel maternal stress anksiyete ve depresyon gibi spontan PTB oranında 2 kat artışla birlikte[20]. Fetal stressten ötürü plasentada olan patolojik değişiklikler PTB hastalarında term hastalarda karşılaşıldığından 3-7 kat fazladır[35].

CRH(kortikotropin –releasing hormon) PTB deki stress birlikteliğinde mediatör görülmektedir[38]. Artan CRH düzeyi termdeki eylemi tetikleyici olarak etki edebilir. Plesantadan kaynaklanan maternal plazma serbest CRH konsantrasyonu gebeliğin 2. yarısında artar ve term travay esnasında peak yapar[37]. CRH 41 aminoasitlik(aa) peptik hormondur, başlangıçta hipotalamusta bulunur, ayrıca plesanta, koryon, amniyon ve desidual hücrelerde bulunur. Hipotalamusta glukokortikoidler CRH salınımını inhibe eder, buna rağmen kortizol

plesantal ve üreme organlarındaki CRH'ı güçlendirir. Plesantal CRH, fetal pituiter adrenokortikotropin(ACTH) salınımının artışıını stimüle ederek daha fazla adrenal kortikal üretir ki buda; daha fazla plesantal CRH salınımına yol açar. Fetal adrenal gland; 28-32 gestasyonel haftalardan sonra gelişen bir organdır ve böylece hem maternal hemde fetal stress maternal ve/veya fetal kortizol seviyelerinin yükselmesiyle birliktedir[38]. Yükselen CRH, PG üretimini ve salınımını stimüle eder, buda korpus ve fundus uterideki uterotonik reseptörlere bağlanarak etki eder. Amniyon, koryon, desidua ve plesantal hücre kültürlerinde PGF2-alfa ve/veya E2, CRH tarafından uyarılır, buda COX-2, connexin-43 (gap junctions), oksitosin reseptörlerinin mevcudiyetini ve salınımın uyarır, böylece kontraksiyon etkileri tetiklenir ve ilave PG'ler sırasıyla üretilir[39].

Şekil-5:CRH aktivasyonunun; PTL'deki mekanizmaları



Şekil-5'in özet açıklaması: Maternal ve fetal stress CRH seviyesini arttırır, buda kortizol üretimini arttırır. Kortizol; PG dönüşümünü indükler, uterin hücreler arasındaki gap junctionları arttırır, myometrial oksitosin resptörlerinin yapısını güçlendirir, genital yollarda MMP salar ve myometrial progesteron reseptör(PR) mevcudiyetini inhibe ederek etkilerine aracılık eder. Kortizol E2 seviyesini arttırarak myometrial gapları arttırır.

Artan kortizol düzeyleri, prostaglandin dehidrogenaz'ı(PGDH) inhibe ederek amniyotik COX-2 mevcudiyetini arttırır ve fetal membranlardan PG salınımını güçlendirir[40]. Yanı sıra; PG'ler servikal ve fetal membranlardan matrix metalloproteinaz (MMP) mevcudiyetini güçlendirerek PPRM ve servikal değişiklikleri stimüle eder[41].

Üstelik PG'ler IL-8 düzeyini artırır buda nötrofilleri aktive eder ve ilave olarak MMP ve elastazı salar.

6.2.2.İkinci Yol: DESİDUA-AMNİYON-KORYON İNFLAMASYONU:

Hem sistemik hemde lokalize üreme organlarının inflamasyonu PTB ile birlikte. Sistemik inflamasyon, periodontal hastalık, pnömoni, sepsis, pankreatit, akut kolesistit, pyelonefrit ve asemptomatik bakteriüri, genital yol enfeksiyonları, desduit, koryoamniyonit ve intraamniyotik inflamasyonların tümü PTB ile ilişkilidir[42]. Genital yol inflamasyonları çok erken PTB lerin yarısından daha çoğunda en yaygın tetikleyicidir[43]. Özellikle bakteriel vaginosis(BV) birçok prospektif çalışmada spontan PTB ile birlikte. Asemptomatik bakteriüri ve vaginal E.coli kolonizasyonu, PTB'de 2 kat artışla birlikte.

6.2.2.1.Amniyotik Kavitede Mikrobiyal İnvazyonun Prevalansı:

Normal gebelikte amniyotik kavite bakteri için steril kabul edilir. Term doğumların %1'inden azında amniyotik sıvıda(AF) bakteri mevcuttur[62]. Aksine, fluorecent insitu hibritizasyonla(FISH), term elektif sezaryen olan hastaların maksimum %70'inin membranlarında bakteri saptanmıştır[142]. Bu enfeksiyonların birçoğu subklinik ve AF analizleri dışında saptanamayabilir. Sıklıkla MIAC gestasyonel yaş ve klinik duruma bağlıdır. İntakt membranlı preterm olan hastalarda pozitif AF kültür oranı %128'dir[63]. Sıklıkla MIAC servikal yetmezliği olan hastalar arasında %51[64], ikiz gebeliklerde %10.8'dir[65]. İntakt membranlı PTL ve pozitif AF kültürü olan hastalar, negatif AF kültürü olan hastalardan daha fazla SPTB, PPRM ve klinik koryoamniyonit gelişimi olur.

Etnik gruplardaki PTB oranlarındaki artış genetik olarak belirlenmiş maternal ve fetal immun sistem tarafından oluşturulan inflamatuvar cevabı yansıtır.

6.2.2.2.İntrauterin Enfeksiyon Mikrobiyolojisi:

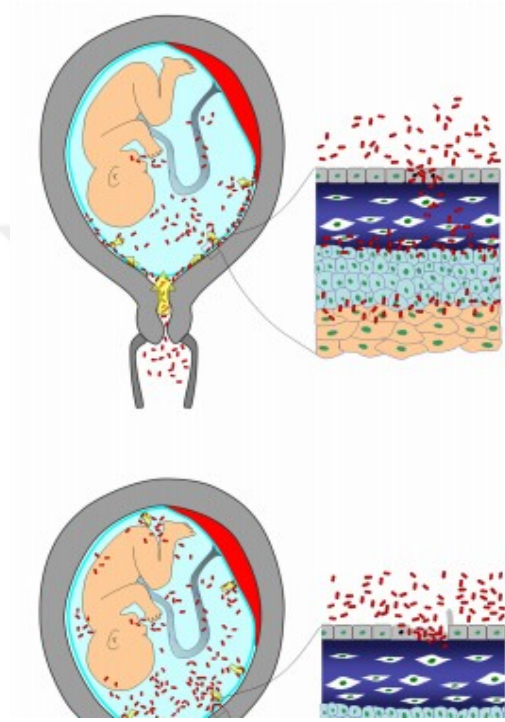
Çoğu mikroorganizma, özellikle; üreaplasma urealyticum ve mycoplasma amniyotik sıvıda bulunmuştur. Mikroorganizmalar farklı yolları kullanarak fetusa ve amniyotik kaviteye ulaşmayı başarır;

- 1-Vagen ve serviksten asendan yolla,
- 2-Plasenta aracılığıyla hematolojik yolla,

- 3-Fallop tüpleri aracılığıyla peritoneal kaviteden retrograd yolla,
4-Amniyosentez, kordosentez, koryon villus örnekleme veya şant gibi invaziv uygulamalar yapılırken iatrojenik yolla başlaması.

IU enfeksiyonlarda en yaygın yol asendan yoldur.

Şekil-6:Asendan IU enfeksiyonunun ilerlemesi



Hastaların amniyotik sıvılarında ve fetal membranlarında saptanan PTB ile ilişkili en yaygın mikroorganizmalar ureoplazma urealyticum, mycoplasma hominis, gardnerella vaginalis ve bakteroides türleridir. Bu mikroorganizmalar açısından pozitif amniyotik sıvı kültürü prevalansı yaklaşık %13'tür.

Kronik süreçte içeride olan veya desiduaya ulaşan mikroorganizmalar, savunma ve çevresel etkilere bağlı olarak, lokal inflamatuvar reaksiyonu, lokal ve sistemik pro-inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin(trombosit aktive edici faktör, prostaglandinler, lökotrienler, NO,...) üretimini uyarır. Başlangıçta amniyon dışı olan bu süreç servikal silinmeye, korio-desidual bölgenin daha fazla enfekte olmasına ve uterin kasılmalara neden olur. Amniyotik sıvıya ve en sonunda fetusa ilerler.

6.2.2.3.Amniyon Sıvısındaki Mikrobiyal İnvazyonun Sadece Moleküler Mikrobiyolojik Tetkiklerle Saptanması:

Pozitif kültür MIAC göstergesidir, negatif kültür ise MIAC'ı ekarte ettirmez. Negatif kültür laboratuarda amniyotik sıvı örneklerinde özel bakterilerin üreyemediğinin göstergesi olabilir, çünkü ya bakteri yoktur ya da bakterilerin büyümesini desteklemez. Önemli nokta kültür teknikleri ile dünyadaki mikroorganizmaların %1 saptanabilir[66].

Sonuç olarak, MIAC sıklığı çok az tahmin edilebilir[67]. Ureaplasma urealyticum için pozitif PCR'lı hastalar bu mikroorganizma için pozitif kültürü olan hastalarla benzer olumsuz sonuçlara sahiptir ve negatif PCR ve steril amniyon sıvısı olan hastalardan kötüdür[68-69]. Üstelik bu hastalar pozitif AF kültürü olan hastalardaki gibi aynı derecede inflamasyona sahiptirler[69].

6.2.2.4.Amniyotik Kavitedeki Mikrobiyal İnvazyonun Kronik Süreci:

Koryoamniyonit, geleneksel olarak akut süreç olarak kabul edilmesine rağmen, MIAC'ın zamanla yayıldığını gösteren bulgular vardır. Bunlar:

1-Cassell ve arkadaşları[70]; midtrimestir amniyosentezlerinde toplanan amniyotik örneklerin %6.6'sında genital mikoplazma üremiştir.

2-Gray ve arkadaşları[71]; genetik amniyosentez esnasındaki sıvı örneklerinde pozitif üreaplasma ureaticum kültürü prevalansı %0.37 olarak rapor edilmiştir. AF kültürü pozitif olan tüm hastalarda histolojik koryoamniyonit vardır ve amniyosentezden sonra 4(dört) hafta içinde fetal kayıp ya da PTB meydana gelir.

3-Horowitz ve arkadaşları[71]; midtrimestir AF örneklerinde %2.8 ureaplasma ureaticum saptanmıştır. Olumsuz gebelik sonuç oranları negatif kültürü olan hastalara göre pozitif kültürü olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir(%50'ye karşı %12).

4-Gerber ve arkadaşları[72]; 15-17. gebelik haftaları arasındaki AF örneklerinin %11'inde PCR ile ureaplasma ureaticum saptanmıştır. Ureaplasmalı hastaların sırası ile PTL (%58'e karşı %4) ve PTB (%24'e karşı %4) negatif sonuç olanlara göre daha yüksek sonuç vardır.

5-Nguyen ve arkadaşları[73]; 15-17. haftalara arsında AF örneklerinde %6.4 mycoplasma hominis saptamışlardır.

6-Markenson ve arkadaşları[74]; midtrimestir AF örneklerinin %18'inde 16S ribozomal bakteriyel DNA saptanmıştır.

7-Perni ve arkadaşları[75]; midtrimestir amniyosentezde mycoplasma hominis ve ureoplasma sırasıyla %6.1 ve %12.8 saptanmıştır. Hastaların %2.8'inde PPROM veya sağlam membranlı PTB meydana gelmiştir.

6.2.2.5.Enfeksiyonun PTB ve PTL Bağlantılı Nedensel Delilleri:

1-Gebe hayvanlarda IU enfeksiyon veya sistemik mikrobik verilmesi, PTB ve PTL ile sonuçlanabilmektedir[76].

2-Malaria, pyelonefrit, pnömoni ve periodental enfeksiyonlar gibi extrauterin enfeksiyonlar PTB ile ilişkilidir[77-78].

3-Subklinik IU enfeksiyonlar PTB ve PTL ile birliktedir[79].

4-Aseptomatik bakteriüri tedavisi PTB'yi önler[80].

6.2.2.6.Fetal Atak Oranı:

MIAC mikroorganizmaların fetal invazyonu için risk faktörüdür. Mikroorganizma için pozitif kültürü olan MIAC'lı annelerin fetuslarında yaklaşık %30 mikroorganizma saptanmıştır[81]. Enfeksiyon amniyotik kaviteyle sınırlı kalmaz fetusa yayılır. Başlama yerleri; hava yolu, cilt, GIS ve kulaklardır. Mikroorganizmaların üremesi fetusta sistemik inflamatuvar cevabı uyarır, buda fetal inflamatuvar cevap sendromu(FIRS) olarak adlandırılır[82-83]. Bu durum umbilikal korda pro-inflamatuvar sitokinlerin(IL-8, IL-6, TNF-alfa,...) konsantrasyonun yükselmesiyle birlikte tanımlanmaktadır ve bu durumda multisistemik tutulumla perinatal morbitide ve mortalite oranı yüksektir. Najati ve ark. PPROM ile doğan 50 neonatalin umbilikal kord kanında IL-6 ve TNF-alfa ya göre IL-8'in daha yüksek olduğunu ve neonatal sepsisli infantlarda diğer sitokinlere göre PPROM ile daha fazla korele olduğunu idda ettiler[143]. FIRS, kronik akciğer hastalığı ve serebral palsi gelişimi için risk faktörüdür[84-85].

6.2.2.7.İnflamasyon: Enfeksiyona Bağlı PTL 'nin Başlangıcı İçin Mekanizma:

İnflamasyon, hem enfeksiyöz hemde enfeksiyöz olmayan doğanın temel mekanizmasıdır. Buna rağmen; inflamasyon geniş spektrumludur, fizyolojik ve patolojik bir olaydır. Sıklıkla inflamasyonun sistemik klinik bulguları yoktur(ateş,lökositoz,titreme,...)ve enfeksiyon muhtemel değildir. Bu IU enfeksiyon vakası değildir. Hem preterm hemde termde histolojik koryoamniyonit teşhisinde inflamasyon/enfeksiyonun semptomları veya maternal veya fetal klinik işaretlerinin hiçbiri yoktur.

Enfeksiyona karşı ilk defans çizgisi, doğuştan immün sistemle sağlanmaktadır ki; bu mikroorganizmaların varlığının farkına vararak mikrobial engelden hızlı korumayı sağlar. Böylece mikrobiyal invazyonu sınırlayarak konak cevabında stimülasyonu ve/veya doku invazyonunu önler. Doğuştan immün sistem tanıyıcı reseptörler(PRRs) aracılığıyla mikroorganizmaları tanır. Bu reseptörler, mikroorganizmaların yüzeyindeki yapısal moleküllerdir. PRRs, subsellüler ve fonksiyonel olarak sınıflandırılır ve kendi içinde gruplara ayrılır:

1-Çözünebilen PRRs, CRP ve mannan bağlayan lektin(MBC) gibi akut faz proteinleridir, bunlar komplement sistemi ile nötrofillerin opsonizasyonunu etkiler.

2-Transmembraner PRRs, Toll-like reseptör(TLRs) C-tip lektinler ve scavenger reseptörleridir.

3-İntrasellüler PRRs, Nod-1, Nod-2, RIG-1 veya MDA-5 gibi intrasellüler patojenleri(ör: virüs) tanımaya aracılık ederler.

Koryoamniyotik ve histolojik inflamasyonlu bir çok vakada hem PTL hem de termde gözlemler subkliniklidir.

İnflamasyonun 3 amacı vardır:

- 1.enfeksiyonu moleküler ve hücresel belirleme,
- 2.enfeksiyonun yayılımı için fiziksel bariyer üretimi(koagülasyon aktivasyonu ile bu bölgede kan damarlarının trombin yapması ile gerçekleşir).
- 3.hasarlı dokuların tamiri için stimülasyon[142].

Sonunda; doğuştan immün cevaptaki alevlenme, istemik inflamatuvar yanıtı neden olur, elastaz ve MMP'nin üretimini stimüle eder ve PR'yi azaltarak fonksiyonel progesteronda kesilmeye yol açar[44]. Özellikle gram negatif bakteriyel endotoksinler servikal ve fetal membranlardaki TLR-4 reseptörlerine bağlanır ve gram pozitif bakteri endotoksinleri TLR-2'ye bağlanır, desidua hücre ve lökositlerde TNF-alfa ve IL-1b üretimini uyarır[45].

TNF-alfa ve IL-1b ve/veya lipopolisakkarit(LPS) gibi endotoksinler, transkripsiyon faktörlerini uyarır ve bunlarda COX-2 mevcudiyetini ve MMP-1,3 ve 9'u güçlendirir ve fetal membranlar ve/veya serviks, desidua myometriyumunda PGDH VE PR-B gen mevcudiyetini inhibe ederken amniyotik hücrelerde apoptozisi uyarır[46]. Ayrıca amniyon ve desiduada

Üretilen IL-6'yı stimüle eder, buda PG üretimini güçlendirir. Ayrıca artan pro-inflamatuar sitokinler, enfeksiyona maternal majör yanıt mediatrleridir. Bunlar maternal karaciğer hücrelerinde C-reaktif protein(CRP) retimini uyarır.

En sonunda; TNF-gama ve IL-1b, fetal membranlar, desidua ve servikte IL-8 üretimini indükler, IL-8 etkileri IL-6 seviyelerinin artmasıyla güçlenir[47]. IL-8; nötrofili aktive eder ve ortama salar, ilave olarak elastaz ve MMP de salar bunların ısığında daha fazla PTB alevlenir ve genital yol enfeksiyonunun etkilerini güçlendirir.

İnflamasyon ve PTB ilişkili genetik eğilimde rekürren PTB riskini %15 arttırır. Belli genlerin özel polimorfizmi PTB'de rol oynayabilir. TNF-alfa geninin T2 aleli TNF-alfanın artırısına yol açar ve PTB'de artmış riskle birlikteedir. Ayrıca TLR-4 polimorfizmi taşıyan infantlarda PTB risk artışı vardır[48].

Sonuç olarak, gen-çevresel etkileşimler; PTB inflamasyon ilişkisi için önemlidir. Macones ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; SPTB(<37 HAFTA) hastalar ve >37 haftadan sonra doğum yapan kontrol grubu hastaları arasında yalnız BV olan veya yalnız sitokin alellinde farklılık olan hastalarda PTB oranının her ikisinde olduğu hastalardan daha fazla olduğunu gözlediler[144].

6.2.2.8.Pro-Inflamatuar Sitokinlerin Rolü:

Normal T hücre ekspresyonu ve sekresyonunun aktivasyonu PTL ve PTB'nin mekanizmasından sorumlu tutulmuştur.

Sitokinlerin immün sistem için önemli bir grubu, T lenfositlerin aktivasyonundan sonra üretilenler olup bunlar interloknler adını alır. Romeo ve ark'nın yapmış olduğu çeşitli çalışmalarda; IL-8, IL-6, TNF-alfa, IL-1, IL-2'nin MIAC ve IAI olan hastaların amniyon sıvısında, anne ve fetal kan dolaşımında ve vaginal sıvıda saptanmıştır.

Sitokinler, düşük moleküler ağırlıklı glikoproteinler, immün hücrelerin aktivasyonuna aracılık ederler ve diğer sitokinlerin ve antikorların sekresyonunu ve üretimini koordine ederler[145]. Sitokinler ve kemokinler, doğal bağışıklık sistemin için çok önemlidir. Sitokinler; inflamatuvar cevabın lokal ve sistemik etkilerine aracılık eder.

Sitokinleri; zellikle IL-8, IL-6 ve IL-1'in yüksek konsantrasyonları AF kültürü negatif olan vakalarda sitokin yükselmesinin extraamniyotik enfeksiyonun, non-enfeksiyöz inflamatuvar sürecin veya IU enfeksiyonu açıklayabilecek delili olarak aktive olabileceğini söylemişlerdir[146]. T ve B lenfositler, makrofajlar, monositler, fibroblastlar, endotelial

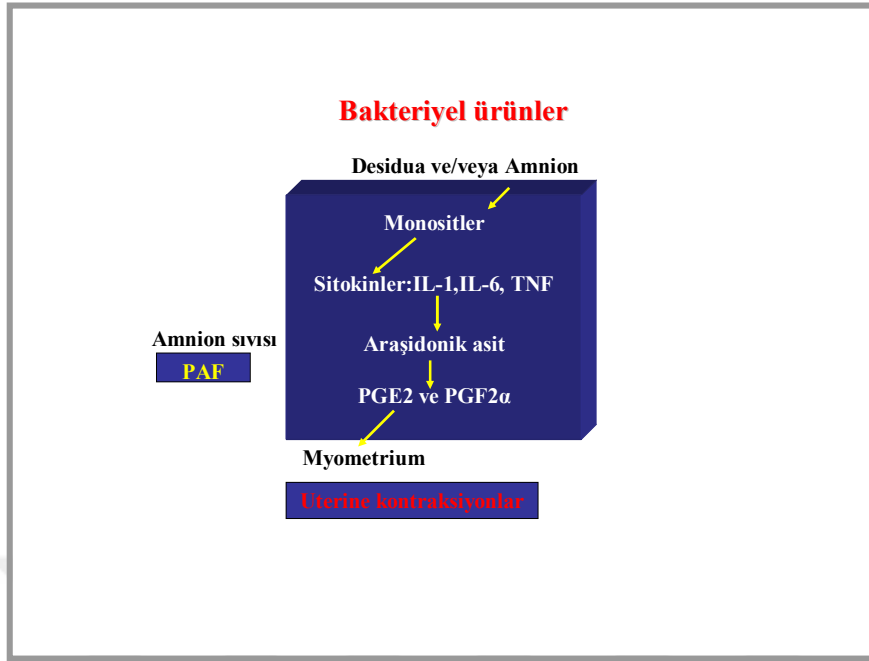
hücreler ve endometrial stromal hücreleri tarafından salgılanmaktadır[88].

Vücüttaki bulgular, inflamasyon/enfeksiyonla indüklenen PTL'in mekanizmasında sitokinlerin merkezi rol oynadığını göstermiştir. Enfeksiyonla ilişkili PTL'nin başlangıcından sitokinler sorumludur. Bir çok bakteri asendan enfeksiyon ve/veya IU enfeksiyonla ilişkilidir, plesantal, desidual, amniyon ve fetal membran hücrelerinin fosfolipaz A2 ve C proteazlar ve endotoksin üretirler. Bu dönüşüm bu hücrelerde pro-inflamatuar sitokin, kemokiler ve PG üretimini stümile eder. IU enfeksiyon konak inflamatuvar cevaba eşlik eder buda; fetoplesantal dokulardaki sitokin ekspresyonu ile olur[147]. Hücrel bağışıklık sisteminin, endotoksinler gibi bakteriyel ürünler tarafından uyarılması, sitokinlerin yapım ve salınımına neden olmaktadır. Bakteriyel ürünler cevap olarak insan desiduasında üretilir, amniyon ve desiduada prostaglandin üretimini stimüle eder ve kontraksiyonlarının başlamasını sağlamaktadır[103]. Sitokinlerin bioaktivasyonu ve konsantrasyonu, enfeksiyon ve PTL kadınları AF'larında artar[86]. Enfeksiyon esnasında amniyotik sıvıda ve maternal serumda pro-inflamatuar sitokin seviyelerinin artması ve PTL arasındaki süre aşırı kısalmış olarak tanımlanmıştır[147]. Greig ve ark; 57 PTL olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pro-inflamatuar sitokinlerin hem extrauterin hemde intrauterin enfeksiyonun sensitivite ve spesifitesinde önemli bir marker olduğunu göstermişlerdir[148]. Amniyotik sıvı kültürü ile ilişkisiz olarak sitokin yükselmesi, PTB, tokolizin etkisizliği ve anlamlı neonatal morbitite ve mortalite ile ilişkisidir[146].

6.2.2.9. Anti-Inflamatuar Sitokinlerin Rolü:

IL-10, inflamasyonla ilişkili pretermin kontrolünden sorumludur[96]. IL-10 ekspresyonu, normal plesantal dokularla karşılaştırıldığında koryoamniyonit ve PTL ile komplike olmuş hastaların plesantal dokularında azalmıştır.

Şekil-7:Enfeksiyonda preterm eylem hipotezi



Şekil-7'nin özet açıklaması: Hem sistemik hemde lokalize inflamasyon doğuştan immun cevabı alevlendirerek PTB ile ilişkilendirilmektedir, bunlar inflamatuvar sitokin üretimini arttırarak, fonksiyonel progesteron kesilmesini indükleyerek ve elastaz ve MMP yi arttırarak PTB yi tetikler.

6.2.3.Üçüncü Yol: PTB ABRUPTION İLİŞKİSİ:

Birinci trimestirden daha sonra oluşan kanamalar yaklaşık %50 PTB riski ile birlikte dir[49]. Nedenleri:

1-Kalıtsal ve edinilmiş trombofililer

2-Hipertansiyon

3-Çevresel faktörler

- ağır sigara içiciliği
- kokain
- travma

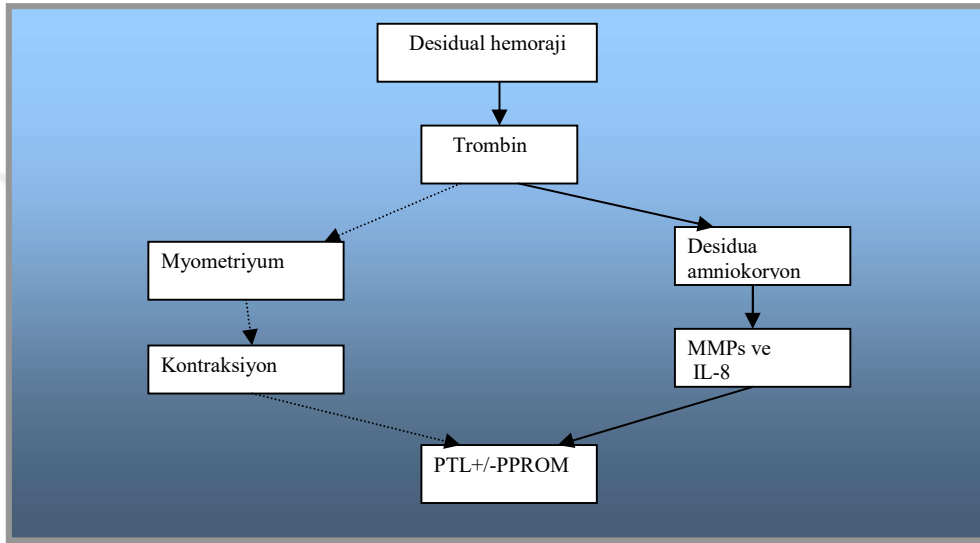
Desidua, doku faktörü yönünden zengindir, ana başlatıcı faktör trombin üretimidir. Böylece desidual hemorajilerde yoğun lokal trombin üretimiyle sonuçlanır. Trombin protein aktive edici reseptörlere bağlanır, desidual hücrelerde MMP-1 ve 3 protein ve m-RNA

mevcudiyetini anlamlı olarak güçlendirir[50].

Desidual nötrofiller, trombinin indüklediği fibrin depozitleri ile birlikte bu alana lokalize olur ve m-RNA ve protein mevcudiyetini ve IL-8'i artırır. Nötrofiller, elastaz ve MMP-9 için zengin kaynaktır, PROM ve servikal efesmana katkıda bulunur[51].

Bu yol; plesantal anomalisi ve IUGR komplikasyonları olan hastaların eyleminin başlangıcını açıklayabilir.

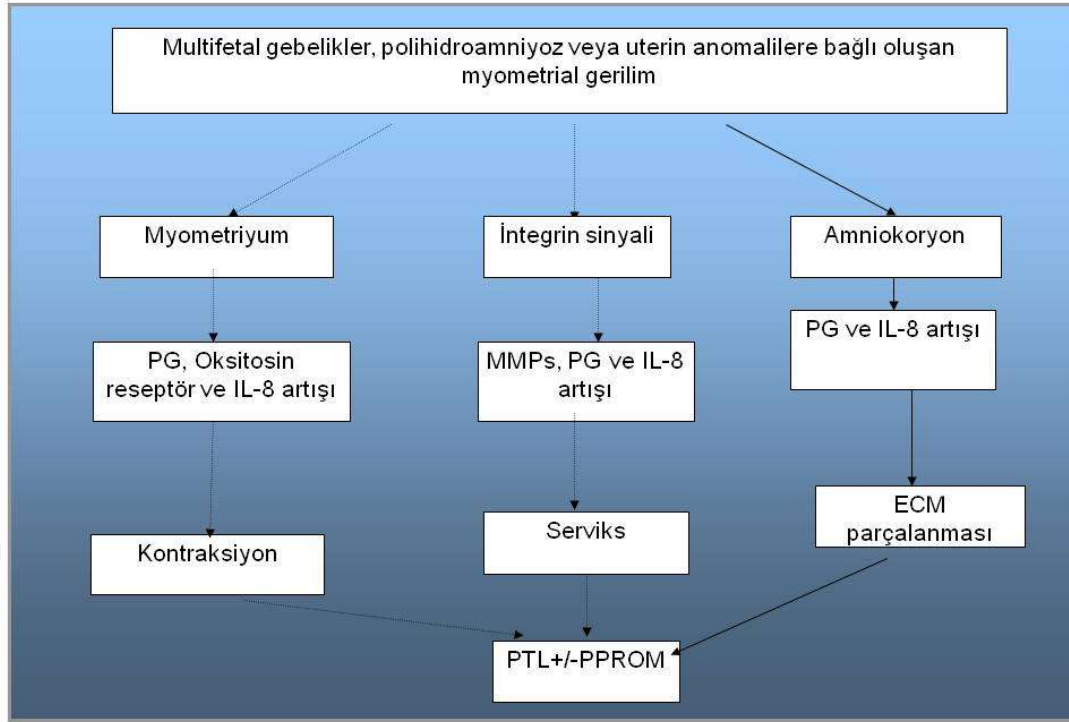
Şekil-8:Abruption ile ilişkili PTL mekanizması



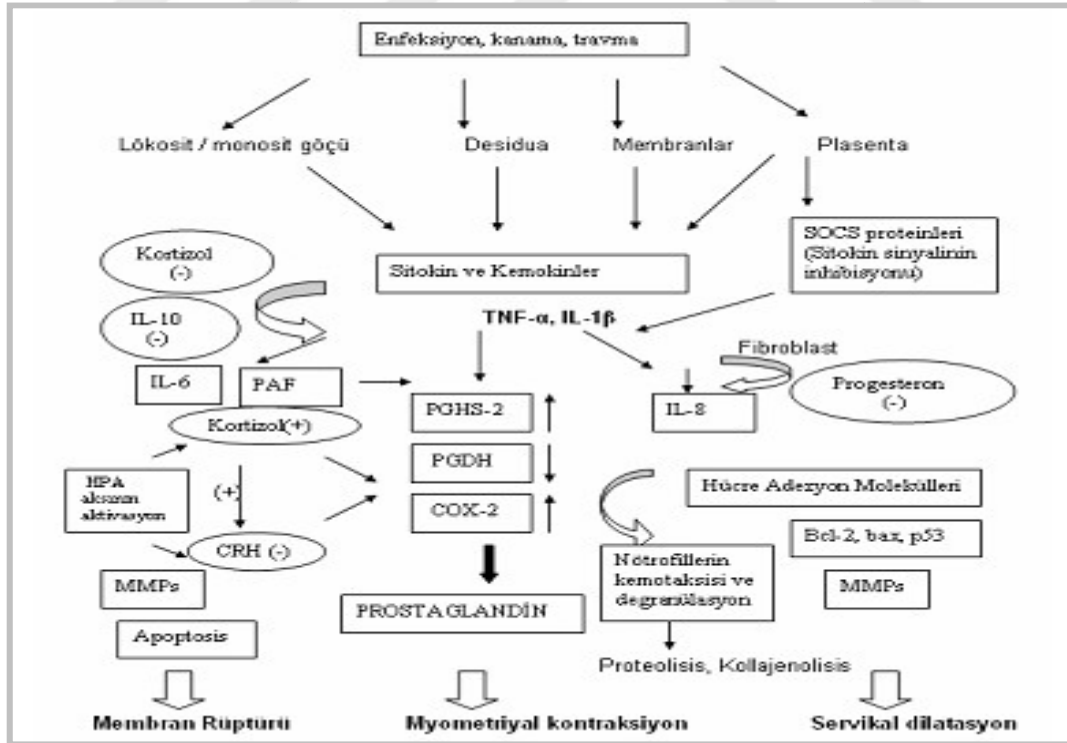
6.2.4.Dördüncü Yol: MEKANİKSEL UTERUS GERİLİMİ:

Myometrial gerilme; oksitosin reseptörlerini, COX-2, IL-8 ve connexin-43 mevcudiyetini indükler[52].

Şekil-9: Uterin gerilmeye bağlı PTL mekanizması



Şekil-10: PTL patofizyolojik yollarının özeti



Her dört yolda sonucunda PG ve proteazların üretimini ister preterm ister term olsun tüm spontan doğumların öncesinde oluşmaktadır. Prostaglandinler travayın başlangıcı için anahtar kabul edilir. Eş zamanlı PG artışı doğumun başlangıcından önce myometrial PG reseptörlerini artırır, böylece myometrial kontraktiliteyi artırır. PG'ler fonksiyonel progesteronu keser, östrojen sensitivitesini güçlendirir ve servikal değişiklikler ve fetal membranların rüptürüne aracılık eden MMP ve IL-8 seviyesini artırır. Gestasyonun 20. haftasından önce yüksek PR-B, sirkülasyondaki düşük östrojen seviyesi ve gap junction mevcudiyetinin inhibe edilmesinden ötürü myometrial aktivite olmamıştır. Böylece 24. haftadan önce oluşan fazla uterus gerilmesi, abruption ve inflamasyon PTB oluşturmaz.

7.TANI

7.1.PTL 'in Değerlendirilmesi:

PTL'in ilk belirtileri genellikle silik olduğundan hasta ya da doktoru tarafından kolayca atlanabilir. PTL tedavilerinde karşılaşılan başlıca zorluk, gerçek PTL'le yalancı PTL'in ayırımını yapmaktır. PTL hastaların yaklaşık %85'i, termde doğum yaparken, gerçek PTL olan tüm hastaların yaklaşık %40-50'si termde doğum yapmıştır. PTL'nin başlangıç döneminde, ilerlemekte olan doğum sürecinin fark edilerek gerekli önlemlerin önceden alınması önemlidir, ama maalesef hiçbir faktör PTL için spesifik değildir. Spesifitenin olmaması, daha fazla PTL tanısındaki doğruluğun yetersizliği ile birleşmiştir. Geçmişte ve günümüzde PTL'nin önlenmesine yönelik çalışmalar PTL'nin erken tanısına yönelik olmuştur. Tarama programlarının herhangi bir tipinin temelinde yatan prensiplerden biri, hastalarda etkin tedavi planı ve güveni sağlayabilmesidir.

Fakat tüm bu değerlendirmeler rağmen PTL teşhisi için hiçbir belirteç yeterince duyarlı ve özgül değildir. Bu bilgilerin ışığında risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir ve bunlardan ençok bilineni Creasy risk skorlama sistemidir. Bu sistemde gebenin demografik özellikleri, anamnezi, günlük alışkanlıkları ve şimdiki gebeliği ile ilgili özellikler skora dahil edilmiştir. Buna göre;

- Önceden PTB öyküsü(2-25 kat artmış risk)
- Önceki gebelikte indükte abortus(1.6 kat artmış risk)
- Artmış maternal serum AFP düzeyi(4.6 kat artmış risk)

- Gebelik sırasında kanama(4.3 kat artmış risk)
- Servikal konizasyon(3.2 kat artmış risk)
- Bakteriyel vaginosiste(2.8 kat artmış risk)
- Üriner sistem enfeksiyonu(1.6-5.4 kat artmış risk)
- Sigara(2 kat artmış risk)
- ART'la elde edilen gebelikler(riskte %27 artış)
- Annenin boyunun kısa olması(%7.4 risk artışı)
- Annenin yaşının 21'den küçük ya da 36'dan büyük olması(%6.5 risk)
- Sosyoekonomik düzey düşüklüğü(%13.3 risk)

neden olarak erken doğumla sonuçlanabilir. Skor değerlendirilmesi, genellikle ilk prenatal vizitte yapılır. Servikal değişiklikler de değerlendirilerek sonraki vizitlerde skora tekrarlanır. Skorun 10'dan büyük olması eşik değer olarak alındığında, sistemin PTL'i belirlemedeki sensitivitesi %38, spesifitesi %89, pozitif prediktif değeri %18 olarak bulunmuştur.

Risk skora sistemlerinin yararı açık olmakla birlikte tüm sorunları çözememektedir, ileri tetkik gerektirecek hasta grubunun belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

7.2.Preterm Eylemin Teşhisi:

20. haftalardan sonra ve 37 haftadan önce abdominal veya pelvik semptomları(persistan pelvik basınç, vaginal akıntıda artış, sırt ağrısı ve menstüriyel benzeri kramplar) olan gebe kadınlar her zaman PTL kabul edilir. PTL'li hastaların sadece %13'ü bu semptomlarla ilgili soruların tümüne negatif cevap verir. Normal gebelerinde yaklaşık %10'u ağrısız kontraksiyonlardan şikayet eder[149].

7.2.1.Öykü:

PTL semptomları hakkında sorgulama;

- Persistan pelvik basınç,
- Vaginal akıntıda artış, kanama,
- Sırt ağrısı,
- Menstüriyel benzeri kramplar,
- Ateş,

- Kronik medikal durumlar ve alevlenmelerin değerlendirilmesi; DM, HT ve astım
- Akut maternal durumlar değerlendirilmeli; preeklamsi, genital yolların enfeksiyonu, pyelonefrit, travma, abruption, koryoamniyonit
- IUGR, oligohidroamniyoz ya da polihidroamniyoz ve fetal bozuklukların saptanması.

7.2.2.Fizik Muayene:

- Vital bulgular,
- uterin boyut, tonus ve hassasiyet,
- fetal durumun monitorizasyonu,
- servikal spekulum muayenesini içerir.

7.2.2.1.Servikal Değişiklikler:

7.2.2.1.a.Serviksin Digital Muayenesi:

Aseptomatik servikal dilatasyon, servikal uyumsuzluk, normal anatomik değişiklikler veya PTL'yi gösterebilir. Genel obstetrik popülasyonda, sıklıkla aseptomatik servikal değişiklikler gebeliğin ilerlemesi ile artar. Papiernik ve arkadaşları, gestasyonel yaştaki servikal dilatasyonla PTB riskini çalışmışlardır, servikal dilatasyonu PTB ile ilişkili pozitif preditif değerini %28 bulmuşlardır. Aseptomatik servikal dilatasyonun PTB için rölatif riski, dilate serviksi olmayan PTB'ların riskinden 2-4 kat daha yüksektir.

Yedi Avrupa ülkesini içeren büyük merkezli randomize kontrollü çalışmada, 5600'den fazla genel obstetrik popülasyonun her prenatal vizitinde rutin servikal digital muayene yapmışlardır, fakat gruplar arasında PTB, PPRM, neonatal yoğun bakım ünitesine kabul ve perinatal mortalite oranları arasında fark bulunamamıştır.

Seviksin digital muayenesi, PTB'nin önceden belirlenebilmesi için yeterince duyarlı bir parametre olmamaktadır.

7.2.2.1.b.Serviksin Sonografik Değerlendirilmesi:

Servikal değişikliğin digital değerlendirilmesi subjektiftir. Eğer serviks kapalı ise internal ostaki funneling digital değerlendirilemez. Eğer serviks dilate ise, parmak fetal membranın gerisine yerleşebilir ve membran rüptürü veya enfeksiyon riskini arttırabilir. TVUSG, non-invaziftir ve göreceli olarak servikal anatomiye doğru ve nitelikli tanımlar. Servikal sonografi, PTL'in PTB ile sonuçlanacağını tahmin etmede en iyidir. TVUSG, bulanıklığın olmaması, doğrulukta artış ve servikse yakınlığı nedeniyle trans-abdominal ve trans-labial USG'ye tercih edilir. 35 haftadan önce SPTB rölatif riski TVUSG ile servikal uzunluk bağlantısı ters ilişkilidir. Serviksin parametrelerinin tanımı USG ile gösterilmiştir.

Iams ve ark. PTL'i için tokoliz uygulanan hastalara TVUSG uygulamışlardır ve PTL'nin değerlendirilmesinde TVUSG'nin serviksin digital değerlendirilmesine oranla daha üstün olduğu belirlenmiştir[53]. Çalışmaların sonuçlarına göre serviks boyunun 30mm altında bulunması alındığında, TVUSG'nin PTL'ni ayırt edebilme için duyarlılığı %100, özgüllüğü %55, pozitif belirleyici değeri %55, negatif belirleyici değeri %100'dür. Digital muayenede dilatasyon ≥ 2 cm ise sensitivitesi %62, efesman ≥ 50 ise sensitivitesi %83'tür. TVUSG kullanıldığında sensitivite %100 olur[150].

PTL ve tedavi protokolünü belirlemede servikal kriterler ve dolayısı ile Bishop skoru oldukça yararlıdır. Yapılan çalışmada 20-37. gebelik haftaları arasında PTL'de olup Bishop skoru 4-6 olan gebelerin %32'sinde, skoru 0-3 olan gebelerin %78'inde gebelik 10 günden fazla sürmüştür.

Pratikte, eğer fonksiyonel servikal uzunluk 30mm ve üzerinde ise funneling'in klinik anlamı nadirdir. Bu nedenle, funneling derecesinin ölçümü sonografik olarak endoservikal uzunluğu kısa olanlarda daha önemlidir.

7.2.2.2.Uterin Kontraksiyonlar:

PTL'in gelişeceği olguları belirlemede, önemli bir parametredir. Uterusta 2 tip kontraksiyon saptanmıştır:

1-Yüksek frekanslı düşük amplitüdlü

2-Yüksek amplitüdlü, uzun intervallerle oluşan, ağrı olarak duyumsanmayan kontraksiyonlar(Braxton Hicks kontraksiyonları). Bu kontraksiyonların özelliği, irregüler ve ağrısız olması, amplitüdlерinin 10-15mmHg arasında değişmesidir. PTB'ye yol açmazlar.

Klinik olarak, PTL başlamadan günler haftalar önce, bazal uterin aktivitenin arttığı saptanmıştır. Nageotto ve ark. 30-44. gebelik haftalarında tekil gebeliği olan ve hiçbir ek semptomu olmayan 2446 hastada tokodinamometri ile bazal uterin aktiviteyi tespit etmiştir[54] ve Papiernik'in öncesinden başlayarak uterus aktivitesinin giderek arttığını saptamıştır. Regüler ani kontraksiyon başlama muhtemelen uzun süren düzensiz kontraksiyonlardan daha olasılıkla SPTL'i gösterir. 22-28 haftalarda her saatte >4 kontraksiyon olması 35 haftadan önce PTB riskini 3 kat artırır. Spontan preterm kontraksiyonlu kadınlarda kontraksiyon esnasında elektromyografik analizler 7 gün içindeki doğumları öngörmede kullanılır ve sensistivitesi %75'dir[150]. Bununla birlikte gebeliğin erken dönemlerinde 10 dakikalık periyod süresince maksimum kontraksiyonu olan 237 hastada PTB olmuştur.

7.2.3.Laboratuvar Bulguları:

PTB'un Biokimyasal Belirteçleri:

PTB'u belirlemek için serum ve plazmada birtakım maddelere bakılmıştır. Bu amaçla:

- a-) Fetal fibronektin(fFN)
- b-) Fetal ve maternal stress belirteçleri(CRH,E2,E3)
- c-) Enfeksiyon belirleyicileri
 - C-reaktif protein (CRP),
 - plesantal alkalen fosfataz (p-ALP),
 - serum lökosit sayımı (WBC),
 - serum ferritin düzeyi,
 - ICAM-1,
 - Serum ve serviko-vaginal sitokinler (IL-8, IL-6,IL-1beta,TNF-alfa)/proteazlar
- d-) Prolaktin
- e-) Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1(IGFBP-1)
- f-) Maternal serum AFP düzeyi

7.2.3.1.FETAL FİBRONEKTİN(Ffn):

Fibronektin; plazma, extrasellüler doku ve amniyotik sıvıda bulunan bir grup proteindir. Plazma fibronektini; onkotik basıncın, koagülasyonun ve bakteriyel obsonizasyonun regülasyonuna yardımcıdır. Fetal fibronektin(fFN); koryodesidual ara yüzeye yakın bazal membranlarda ve servikal stromada bulunur. Fetal membranlar tarafından üretilir. Muhtemelen desidual membranlara ve plesantaya adeziv bağlanarak fonksiyon görür.

fFN; yaygın olarak 20. haftadan önce ve termde serviko-vaginal sekresyonlarda bulunur. 20 haftadan önceki gebeliklerde; BV, vaginal sıvıdaki yüksek fibronektin konsantrasyonları ve kısa serviks kronik enfeksiyonla birlikte[138]. Klinikte, 22-34. haftalar arasında 50 mg/mL'den daha fazla konsantrasyonlarda saptanması anormal kabul edilir ve korio-desidual ayrılmanın göstergesidir. Çünkü fFN; serviko-vaginal sekresyonlarda amniyotik sıvının varlığını gösterebilir.

fFN; en az 3 diğer olası mekanizma ile vaginaya sızmış olabilir.

1-Uteroplesantal membran gelişiminin erken süreci esnasında, fFN koriyo-desidual ara yüzey birleşmeden vaginada bulunabilir,

2-Biyokimyasal stresin sonucu olarak term ve PTL esnasında, servikal ripening ve uterin kontraksiyonlar tarafından ara yüzeylerden fFN salgılanmasına sebep olur,

3-Ara yüzeylerdeki inflamasyon, term ve PTL esnasında serviko-vaginal sıvıya fFN salınımı ile sonuçlanabilir.

Serviko-vaginal sekresyonlardaki fFN ve PTB arasında ilişki vardır. Hastalar 3 kategoride değerlendirilir:

- a-) PTL'in değerlendirilmesi için hospitalize edilen semptomatik hastalar,
- b-) Yüksek riskli asemptomatik hastalar,
- c-) Genel gebe popülasyonundan alınan asemptomatik hastalar.

PTL semptomları olan 763 hasta içeren büyük bir çalışmada, fFN testinin pozitifliği yaklaşık %20'dir, bu bulgular ışığında semptomatik hastalarda uygun ölçümle(SSM ile posterior fornixten steril swabla alınmalı), bir hafta içinde doğum olacağını göstermişlerdir.

En önemli nokta; test sonrası test öncesi pozitif ve negatif prediktif değerler arasındaki farklardır.

Tablo-3:fFN'nin prediktif değerleri

	fFN +	Ffn -	
Doğum<=7 gün	19	3	22
Doğum>7 gün	131	610	741
	150	613	763

Test	Prediktif değer	
	+	-
Test yapılmayan	%2.9	%97.1
fFN negatif	%0.5	%99.5
fFN pozitif	%12.7	%88.3

fFN testi, çok sayıda yanlış pozitif sonuç üretir. Lukes ve ark. bu sonuçları açıklayabilmiştir. Özellikle: Servikal dilatasyon, son seksüel ilişki, vaginal kanama, son servikal muayene ve uterin kontraksiyonlar bu durumda önemlidir, bu nedenle; sonuçlardaki iyileşme hiçbir servikal manüpülasyon yapılmadan ve uterin kontraksiyonlar başlamadan örnek alınmalı.

Faron ve ark. multipar kadınlar arasında test sonuçlarının nulliplarlara göre daha sık pozitif olduğunu göstermiştir[55].

Düşük risk popülasyonunda fFN pozitif oranların tümü %3-4 bulunmuştur. 28 haftadan önceki SPTB'nin yarısından daha fazlasında pozitif fFN testleri ile ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen; aşırı yüksek yanlış pozitif oranı fFN pozitif deneklerin %83'ünde 28 haftadan sonra doğum olur ve %75'inde 34 haftadan sonra doğum olur. 34 haftadan önceki SPTB 24. haftadaki vizitteki pozitif fFN test sonuçları ile bağlantısı; sensitivitesi %23, spesifite %97, pozitif prediktif değeri %25 ve negatif prediktif değeri %96'dır.

fFN, aynı zamanda üst genital yolların enfeksiyonlarında marker olarak önerilebilir. Preterm doğum yapan gebelerde; pozitif fFN test, klinik koryoamniyonit, histolojik koryoamniyonit ve neonatal sepsisle ilişkili bulunmuştur ve bunların vakaların hepsinde BV varlığında daha fazla artış bulunmuştur. İzleyen çok merkezli randomize çalışmalarda, maalesef pozitif fFN testli 21-25 haftalar arası asemptomatik gebelerde metronidazol +

eritromisin ile tedavi SPTB riskinde veya neonatal sonuçlarda iyileşme yapmamıştır.

fFN testinin ve serviksin ultrasonografik değerlendirilmesinin birlikte yapıldığı çalışmalarda; kombine kullanımın PTB'yi belirlemede, yalnız birinin kullanıldığı yöntemlere göre, daha yüksek sensitiviteye ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir[56-57]. Iams ve ark. PTB öyküsü olan, 22-24. haftalarda fFN pozitif olan hastalarda negatif olan hastalara göre PTB tekrarlama riski iki kat; servikal uzunluğu kısa olup fFN pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre dört kat arttığı bulunmuştur[58]. Mid-gebelik sonrası eylemde olmayan hastalarda yüksek serviko-vaginal fibronektin konsantrasyonları kısa serviks ve/veya vaginal sıvıda birkaç yüksek sitokin konsantrasyonu ve yüksek GSF ve ferritin konsantrasyonları SPTB riskinde artışla birlikte dir[138].

7.2.3.2.Fetal Ve Maternal Stress Faktörleri:

A-Kortikotropin salgılatıcı hormon(CRH):

CRH, primer olarak hipotalamus paraventriküle nükleustan salınan, yanı sıra plesantadaki trofoblastlardan, amniyon ve desiduada sentez edilen bir nöropeptittir. CRH, maternal plazmada erken gebelikte artar, fakat son 6-8 hafta CRH dramatik olarak artar. Gebeliğin 36-38. haftalarında yaklaşık karaciğerde üretilen ve CRH'ı bağlayan proteinin %60'ı kaybolur ve serbest CRH düzeyi artar. Bu bilgiler ışığında hem termde hem de pretermde CRH düzeylerinin artması doğumu öngörmeye kullanılan parametreler arasına girmiştir.

B-E2/E3:

Fetal distress ve hipoksemi fetal hipofizden ACTH salınımını ve bağlı olarak surrenalden kortizol salınımına neden olur. Fetal surrenalden yan ürün olarak DHEA sentezi artar, bu molekül fetal karaciğerde 16-alfa hidroksidehidroepiandrostendiona çevrilir. DHEA plesantada E2 ve E1'e çevrilir. 16-alfa OH-DHEA ise yine plesantada E2'ye çevrilir. Fetal strese bağlı PTB'de maternal serumda E2 ve E3 yükselir[59]. %90'ı fetal kaynaklı olan estriol düzeyi doğum eyleminden 2-4 hafta önce yükselir. Yapılan çalışmalar yüksek tükrük estriol düzeylerinin(>2.1ng/ml) asemptomatik ve semptomatik gebelerde PTB riskini artırdığını göstermiştir[60]. Fakat estriol diurnal değişiklik gösterir, geceleri peak yapar ve betametazon uygulaması ile baskılanır[61].

7.2.3.3.Enfeksiyon Belirleyicileri:

İnflamasyon/enfeksiyon spontan preterm eylem ve doğumun önemli nedenidir. Preterm doğan infantlarda sepsis ve diğer enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Bu ise PTL'deki gebelerde daha sık intrauterin enfeksiyonun rastlanmasında rolünün olduğunu gösterir. 20-28. haftalar arasındaki PTL'nin IU enfeksiyonla yüksek korelasyonu vardır ve bu ilişki kısa serviksi olan, servikal ve/veya vaginal yüksek fibronektin konsantrasyonu olan ve amniyonda, serumda veya serviakal sıvıda yüksek sitokin konsantrasyonu ile kuvvetli birliktedir[138]. Üstelik intrauterin enfeksiyon; fetal invazyona neden olur ve fetal inflamatuvar sistemik cevap geliştirir, buda; PTB'nin başlangıç sinyalini oluşturur. IU enfeksiyon ve sistemik enfeksiyonlar inflamatuvar sitokin düzeylerinin artışına yol açar, buda PG üretimini stimüle eder, bu süreç PTL'deki uterin kontraksiyonların stimülasyonuna ve servikal ripenninge yol açar[151].

7.3.3.3.1.Amniyotik Kavitede Mikrobiyal İnvazyonun Teşhisinde Kullanılan Testler:

7.3.3.3.1.a.Amniyosentez:

Bu testler hızlı analiz için kullanılır; AF'den gram boyama ile mikroorganizma varlığını saptamak;

- AF'de beyaz kan hücrelerinin sayısı(WBC),
- AF'de glukoz konsantrasyonu,
- IL-8,
- IL-6,
- MMP-8 gibi inflamatuvar markerlerin konsantrasyonunu içerir.

Pozitif gram boyamanın spesivitesi %99, yanlış pozitiflik oranı sadece %1 dir. Nötrofillerin AF'de varlığı normal değildir. Nötrofillerin varlığı sıklıkla inflamasyonun intraamniyotik olduğunun göstergesidir. AF'deki WBC sayısı ≥ 50 cell/mm³, intakt membranlı PTL olan hastalardaki MIAC'ın saptanmasındaki sensitivitesi %80 ve spesifitesi %87.6'dır. Negatif amniyotik kültürü olan fakat AF'de WBC sayısı ≥ 50 hücre/mm³ olan hastalarda PTB riski vardır ve sıklıkla genital yollara ait enfeksiyona sahiptir[88]. PPRM'lu hastalardaki MIAC'ın teşhisi için WBC sayısında farklı cut-off değeri önerilmekte(≥ 30 hücre/mm³)[89].

Glukoz AF'nin normal yapıtaşıdır ve gestasyonel yaş ilerledikçe glukoz konsantrasyonunda azalma vardır. İntraamniyotik inflamasyon/enfeksiyon varlığında AF'deki glukoz konsantrasyonu azalır. Mikroorganizmaların veya aktive nötrofillerin mikroorganizmaları öldürme süresince glukoz tükettiği düşünülür. İntakt membranlı ve PTL'li hastalarda <14mg/dl glukoz konsantrasyonu intraamniyotik enfeksiyon/inflamasyonun saptanması için yüksek sensitivite ve spesivitesi vardır. Bu cut-off PPRom'lu hastalarda <10 mg/dl'dir.

Sitokinler; IL-8 ve IL-6, MIAC tanısında hızlı test olarak çalışılır. MIAC'lı negatif kültürü olan hastalarda AF'da IL-8 ve IL-6 konsantrasyonları anlamlı yüksektir. Üstelik AF'de yüksek sitokin konsantrasyonu olan hastaların, perinatal morbitide ve mortalite riski artar. İlginç olarak, negatif AF kültürü ve intraamniyotik SPTB yapan hastaların sonuçları MIAC'lı hastalarinki ile benzerdir.

İntraamniyotik enfeksiyondan daha yaygın intaramniyotik inflamasyon gösterilmiştir. <37. haftada SPTB ve olumsuz gebelik sonuçlarının oranları, intraamniyotik inflamasyonu olan hastalarda inflamasyonu olmayan negatif kültürü hastalardan daha yüksektir. Sonuçlarda, ELISA kullanılmasından dolayı 3 saatten daha kısa sürede saptanabilir.

MMP-8; MIAC, PPRom, term ve preterm doğumda önemli rol oynar. SPTB ve PPRom'da AF'de MMP-8 yüksek konsantrasyonda ise enfeksiyonla birlikte dir[90-91]. SPTB'li hastalar arasında AF'deki MMP-8'in ortalama konsantrasyonu MIAC'lı hastalarda olmayanlara göre 50 kat fazladır[91].

Pozitif amnion sıvı kültürü, intraamniyotik IU enfeksiyonu ortaya koyması açısından iyi bir gösterge olup ancak ekstraamniyotik enfeksiyon açısından bilgi vermemektedir. Bunlara rağmen; amniyosentez invaziv bir yöntem olduğunda sık kullanılan bir yöntem değildir.

Bu nedenle; son yıllarda PTB'un önceden öngörülmesinde daha az invaziv olan maternal serumda ve serviko-vaginal sıvıda enfeksiyon markerı olarak sitokinler çalışılmıştır.

7.3.3.3.1.b.Serviko-Vaginal Sitokinler:

PTL’de klinik ve laboratuvar veriler amniyo-koryonik ve desidual enfeksiyonların PTL ve PPRM ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir[92].

Rose-Marie ve ark. servikal sıvıdaki IL-8 ve IL-6 konsantrasyonu intraamniyotik inflamasyon(IAI) ve MIAC’lı hastalarda ≤ 7 günden önce doğum yapan <34 hafta olan hastalarda oldukça yüksek bulmuştur[93].

Hitti ve ark. servikal IL-8 ve MIAC arasındaki ilişkiyi anlamlı bulmuşlardır[93-94].

Lockwood ve ark. serviko-vaginal sıvıda IL-6 saptanmasının PTL ile bağlantısını araştırmışlar, 24-36. haftalar arasında PTB’ye ilerleyen hastalarda IL-6 konsantrasyonlarında 3.4-4.2 kat artış olduğunu saptamışlardır.

Fakat tüm bu verilere rağmen günümüzde, gebelerdeki MIAC ve IAI servikal markerlerle belirlemek mümkün görünmemektedir. PTL’yi öngörme kabiliyeti için klinik pratikte değerlendirmeye ihtiyaç vardır ve henüz ideal servikal marker bulunamamıştır.

7.3.3.3.1.c.Serum Ve Serviko-Vaginal Proteazlar:

Asendan genital enfeksiyonlar, sitokinler üzerinden desidua, fetal membranlar ve servikte extrasellüler matriks yıkımında etkili proteazların aktive olmasına neden olur[95]. Rajabi ve ark. komplikasyonsuz gebeliği olan ve termde doğum yapanlara göre PTL olan hastaların serviksteki kollajen matriksi parçalayabilen bir proteaz olan serum interstisyel kollajen aktivitesini sekiz kat arttırdığını göstermişlerdir. IL-1 artışı ile kollajenaz aktive olur ve amniyotik, koryonik, desidual ve servikal hücrelerde IL-8 üretimin artırır. İntraamniyotik enfeksiyonu olan hastalarda IL-8 artışı daha da belirgin olur. IL-8 etkisiyle polimorfonükleer lökositler bölgede toplanarak aktive olurlar ve ekstrasellüler matriks yıkımında en etkili proteazlardan olan elastazın salınımına neden olur.

7.3.3.3.1.d.Maternal Serumdaki Enfeksiyon Markerleri:

A-) C-REAKTİF PROTEİN(CRP):

CRP, akut faz reaktanlarının protatipidir. Pnömonokların ‘capsule’ antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. Pentrasiklin olarak bilinen protein ailesindendir[96].

CRP; sistemik inflamasyonun sensitif markerdir ve primer olarak doku hasarı ve enfeksiyona cevapta hepatositler tarafından sentezlenir[151] ve temel olarak karaciğerden

değişik enfeksiyonlardan kaynaklanan sitokinler tarafından salgılanır[97]. Hızlı sentezi ve parçalanması nedeniyle iltihabi etkinliğin özgün bir göstergesidir. Normal insan serumunda 0.5 mg/dl gibi düşük bir değerdedir. Uyarımı takiben 4–6 saat içinde salınır, her 8 saatte bir düzeyi ikiye katlanır ve 36–50 saatte maksimuma ulaşır. CRP seviyelerindeki değişiklik hızlıdır. Yarılanma ömrü 19 saattir[176]. CRP'nin sürekli artıp artmayacağını, gebelik sırasında sabit kalıp kalmayacağını bilmiyoruz. Kadınlar arasında CRP düzeyleri değişkendir. Gıtte Bek ve ark.; CRP'nin normal gebelikteki limitini 8-20mg/l olarak rapor etmişlerdir[152]. CRP'nin median değerleri gebelerde gebe olmayanlara göre yüksektir. Serum CRP düzeyini belirleyen tek etken, hepatositlerden sentez hızıdır.

İnflamasyon ve travmanın yanı sıra CRP'nin artışı ile ilişkili faktörler; obesite, sigara kullanımı, hormon kullanımı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık. Yüksek BMI, yüksek CRP ile ilişkilidir[151].

Yarı ömrü kısa olduğu için inflamasyon sonlanınca hızla normale döner. Birçok çalışmada yükselmiş serum CRP seviyesinin intrauterin enfeksiyonla(histolojik ve klinik) ve PPROM'la ilişkili olduğu belirlenmiştir[98-99-100]. Maternal serum CRP konsantrasyonu gebe kadınlardaki subklinik enfeksiyonun teşhisine yardımcı olur. CRP, Eschenbach ve ark. kabulden 7 gün içindeki doğumlarda CRP yükselmesinin, AF enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.

CRP inflamatuvar süreçte birçok rol oynar. CRP'de klinik bulguların varyansı; çalışma planı, ölçüm zamanındaki gestasyonel yaş, ölçüm metotları ve referans değerleri klinik ve histolojik bulguları arasında korelasyon farklıdır. Patojenlerin yüzeyine bağlanır ve fagositoz uptake için opsonizasyon sağlar. CRP, aynı zamanda C1q'a bağlanarak klasik komponent kaskatını aktive eder. Diğer pro-inflamatuvar etkisi sitokinleri ve monositlerdeki doku faktörlerini indükler[151]. Serum CRP düzeyinin 15 mg/dl'in üzerinde olması bir hafta içinde doğumun gerçekleşmesi riskinde artış olduğu izlenmiştir[101]. Nowak ve ark; WBC ve ESR enfeksiyonu takip eden 2 günde seri olarak yükselmiştir. Üstelik CRP koryoamniyonitli vakalarda, WBC ve ESR'den 3 günden daha önce üst limitin üstüne çıkmıştır. Sonuç olarak CRP, histolojik koryoamniyonitte çok anlamlı indikatör olarak bulunmuştur ve IU enfeksiyonu varlığında WBC ve ESR'den daha önce yükseldiği gösterilmiştir[153].

B-) ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI(ESR):

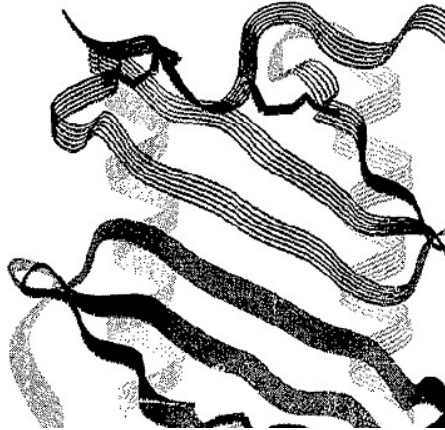
CRP, sadece inflamatuvar durumdaki hastaları yansıtır. Diğer yandan ESR değeri, multifaktöriyel temele dayanır. Örneğin: İnflamasyon, östrojen durumu, immunglobulin seviyesi, hipelipidemi, hipoalbuminemi ve şiddetli anemiden etkilenir. Bu nedenle; ESR değeri, maksimum akut faz cevabının varlığında indüklenir. Eğer sadece bakteriyel ve viral enfeksiyonlar tanısında kullanılacaksa CRP, kliniği desteklemede ESR ve WBC'den daha iyi bir belirteçtir.

C-) SERUM LÖKOSİT SAYISI(WBC):

Periferik lökosit sayısı gebelikte ilerleyici bir artış gösterir. İlk üç ay boyunca ortalama lökosit sayısı 8.000/mm³ olup, doğumda lökosit sayısı, 20.000-30.00/mm³'e çıkabilir ve değerler servikal servikal dilatasyon ile belirlenen doğumun ilerlemesi ile korele olarak artış gösterir. Normal doğumda lökosit sayısındaki artış nedeniyle klinik kullanımda enfeksiyon varlığını araştırmak için kullanılmaz.

WBC, çok kısa süreli şiddetli bakteriyel enfeksiyonlu hastaları, şüpheli hematolojik maligniteli vakalarda veya açıklanamayan şiddetli anemisi olan hastalarda önemlidir. Bu durumda; WBC enfeksiyona özgü değildir[102].

D-) İNTERLÖKİN-8 (IL-8):



IL-8'in dimer yapısı.

IL-8, kemokinlerin C-X-C ailesinin üyesidir. IL-8, 72-77 aa'den meydana gelmektedir. Akut inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar. Nötrofilleri aktive etmektedir, adezyon

moleküllerini, lökositleri artırmaktadır ve nötrofillerin dokularda toplanması ile karakterize olan inflamasyonda daha fazla nötrofil toplanmasını sağlamaktadır. Aşırı IL-8 üretimi çeşitli tip inflamatuvar reaksiyonları patogenezinide indükleyebilir. İmmunomodulator ilaçlardan glukokortikoidler, vitamin-D ve immün supresif siklosporin-A IL-8 üretimini inhibe eder.

Javier ve ark.'nın yaptıkları PCR çalışmasında; antijenle temastan 3 saat sonra ilk IL-8 düzeyini saptamışlar ve 18 saat sonra maksimum düzeyine ulaştığını gözlemişlerdir[154].

IL-8; primer olarak kemoatraktan olarak rol alan ve özgün lökositleri aktive eden, lökositleri enfeksiyon sahasına yönlendiren oldukça güçlü nötrofil kemotaktik sitokin olarak bilinir. IL-8, epitelial hücreler, fibroblastlar ve fagositlerde üretilir, kollegenaz ve elastaz üretiminin stimülasyonu ile servikal ripening de hayati rol oynar. IL-8 nötrofillerin aktivasyonunda ve degranülasyonunda kuvvetli stimulatördür. IL-8 ayrıca, servikal fibroblastlarda hyaluronik asit üretimini indükler[147]. CXC reseptörlerine bağlanır, Beta-2 integrin ekspresyonunu artırır, nötrofillerin transendotelial migrasyonu stimüle eder. Böylece, enfeksiyonla ilişkili PTL'de IL-8 amniyon sıvısında, anne kanında ve vaginal sıvıda tespit edilir ve inflamatuvar cevabın gelişmesinde, güçlenmesinde ve lökositlerin regülasyonunda önemlidir[104]. G. Kllapur ve ark; IL-8'in fetus üzerindeki etkilerini test etmek için rekombinant IL-8(rsIL-8)'i gestasyonun 150. gününde koyun fetuslara intravenöz(IV) vermişlerdir ve fetusların yaklaşık 5 saat ile 7 gün sonra doğum yaptıklarını görmüşlerdir[155].

IL-8, biyolojik fonksiyonu; hücre adezyonunu, reaktif oksijen radikallerinin üretimi, kemotaksis, granüllerinin salınımı ve anjiogenesis indükler[155].

IL-8, G-protein bağlı CXCR1 ve CXCR2 reseptörler aracılığıyla sinyal verir.

IL-8, intrauterin enfeksiyonlar açısından aşağıdaki nedenlerden dolayı iyi bir gösterge olarak kabul edilebilir:

- *IL-8, enfeksiyon uyarısı ile diğer enfeksiyon markerlerine göre en kısa sürede serbestleşen sitokindir,
- *Desidua, koryon, endotelial hücreler ve endometrial stromal hücreleri tarafından salgılanmaktadır,
- *ELISA yöntemi ile güvenilir ve hızlı bir şekilde bilgi edinmek mümkündür.

E-) FERRİTİN:

Ferritin, normal insanlarda total demir deposunun güvenilir bir göstergesidir. Ancak inflamasyon varlığında akut faz yanıtı olarak arttığı görülmüştür. Ferritin, akut ve kronik enfeksiyonlarda, preeklamside, doku zedelenmesinde, karaciğer hasarında ve hematolojik malignitelerde arttığı görülmüştür. Plesantada, ferritinin bir izoformu olan izoferritin üretilir.

İnflamasyon durumunda, IL-1 ve TNF-alfa aracılığıyla karaciğerden ferritin sekresyonu uyarılır. Ferritin erken PTB’de geç PTB’ye göre daha yüksek bulunmuştur ve erken PTB’un daha fazla IU enfeksiyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür[105-106-107]. Bozdağ ve ark. PTB’de ferritin düzeylerini 17.6gr/dl, kontrol grubunda 10.6gr/dl olarak bulmuşlardır farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir[108]. Serum ferritin konsantrasyonları ayrıca membran rüptüründen sonra bir hafta içinde iki kat artışı, ilerleyen IU enfeksiyonun göstergesidir. Yüksek servikal ferritin konsantrasyonları ayrıca ardışık SPTB’u öngörür[138].

F-) ICAM-1:

Akut histolojik koryoamniyonit anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Lökositlerle endotel arasındaki ilişki spesifik adezyon moleküllerinin lökosit ve endotel hücre yüzeyine bağlanması sonucu olabilir. Buda ICAM-1 salınımına yol açar. PTL’de alt uterin segmentte ICAM-1 seviyesi artar ve serviko-vaginal sekresyonlarda anlamlı olarak yükselir.

7.2.3.4.Prolaktin:

Serviko-vaginal sıvıda prolaktin ölçümü PTB tanısı için çalışılmıştır. Jotterand ve ark. 21-34. haftalar arası 64 semptomatik hastada prolaktin çalışmışlardır. Testin pozitif olduğu hastalarda 34 haftadan önce doğumu belirlemede testin pozitif prediktif değeri %36, negatif pretiktif değeri %94 olarak bulunmuştur. Sonuçta prolaktin düzeyinin, PTB’u göstermede güvenilir bir marker olmadığı semptomatik hastalarda doğum zamanını göstermede hassas olduğu sonucuna varmışlardır[109].

7.2.3.5.Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1(IGFBP-1):

IGFBP-1, desiduada üretilen ve PTB semptomları gösteren hastaların sekresyonlarında bulunan bir proteindir. Akercan ve ark. 24-36 haftalar arasındaki hastalarda yaptıkları çalışmada, kontrol grubundaki hastalarda IGFBP-1 test negatif olup ve tamamı >37 haftadan

sonra doğum yaptığını, PTL olan gebelerde test sonucu pozitif olanların %33'ünün >37. haftada doğum yapmış olduğunu belirlemişlerdir[110].

7.2.3.6. Maternal Serum Alfa Fetoprotein (AFP) Düzeyi:

Maternal serum AFP düzeyinin ikinci trimesterde artışı, PTL ve PPRM ile ilişkili bulunmuştur. 3 MOM üstündeki artışlarda bebeklerin %25'i preterm doğmuştur[111-112-113].

Tüm bu belirti ve bulgulara rağmen hala, IAI ve MIAC olan hastaları saptamada ne invaziv nede non-invaziv bir yöntem yoktur.

PTB'larda klinik koryoamniyonit ve erken başlangıçlı neonatal enfeksiyon (EONI) neonatal morbitide ve mortalite ile ilişkilidir. Buna rağmen; maternal enfeksiyon ve EONI yüksek riskli olan fetus ve kadınların erken saptanması efektif teşhis markeri olmadığı için zordur.

Neonatal enfeksiyon, serum CRP ve maternal lökosit içeren non-invaziv teşhis metotları kullanılarak değerlendirilir fakat tek başına kullanıldığında her birinin teşhis değeri düşüktür. Amniosentez etkili olabilir; fakat invaziv ve rutin kullanılmaz.

8-PTL'NİN YÖNETİMİ

PTL 'deki hastalar sıklıkla hospitalize edilir ve tokolitik ajan, antibiyotikler ve kortikosteridler verilir. Bu önlemlere rağmen PTB, bazı hastalarda önlenemezken bazıları termde doğum yapar. Bununla ilgili hipotezler:

- 1-mikroorganizma tip ve titresinin farklı olması,
- 2- mikroorganizmaları IU lokalizasyonlarının farklı olması,
- 3-antijenitenin immun cevabı indükleme kapasitesi,
- 4-inflamatuvar cevabın genetik ve etnik farklılıkları olabilir[156].

Tablo-4:Preterm Eylemin Teşhisi(23-36 6/7 Haftalar Arası)

GELENEKSEL KRİTERLER:
1-Dilatasyon ve/veya efesmanla birlikte olan persiste uterin kontraksiyonlar
2-Aşağıdaki kriterler doğrulanmalı;
*Kontraksiyonlar $\geq$ 6/saat
* $\geq$ 3 cm servikal dilatasyon ve/veya $\geq$ %80 servikal efesman
*Vaginal kanama
*Servikal değişikliklerin muayene ile saptanması

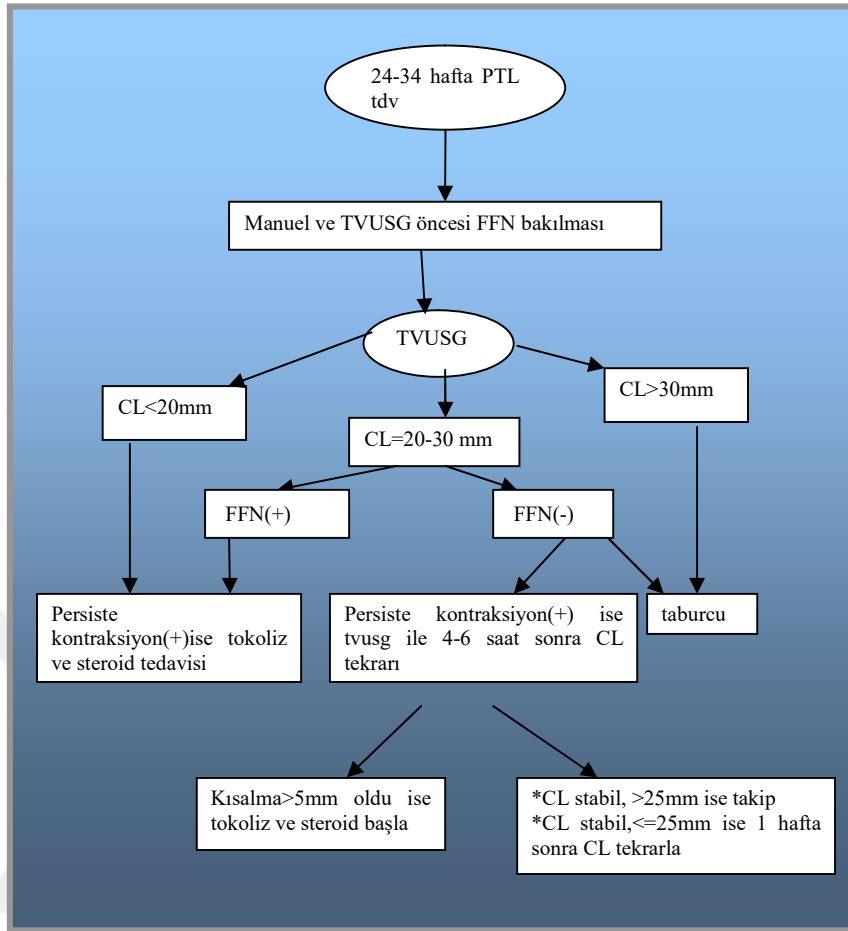
MODERN KRİTERLER:
1-Persistan uterin kontraksiyonlar($\geq$ 6/saat), ve
2-TVUSG ile servikal uzunluk $\leq$ 20mm, veya 20-30mm ve pozitif fetal fibronektin

Bu kriterler kullanılarak PTL teşhis edilen kadınların yaklaşık %40-70'i term doğurur ve %10'dan daha azında 1 hafta içinde doğurur[114-115]. TVUSG ile servikal uzunluk ve serviko-vaginal fetal fibronektin(fFN) PTL'nin doğru teşhisinde iyileşme sağlar.

TVUSG'de servikal uzunluk(CL) >30mm olması <34-37 haftalardaki PTB için %80-100 negatif prediktivitesi vardır ve 7 gün içinde %20-50 doğum olur. Diğer yandan, CL<15-20mm olan kadınların 7 gün içinde PTB olma riski $>$ %95'dir[116].

Negatif fFN, 7 gün içinde doğum yapma riski düşüktür(%6) ve <35 haftadan önce doğum %8'dir, fakat CL ile kombine edilirse özellikle CL 16-30mm olan gebeler arasındaki prediktiviteyi daha fazladır.

Şekil-11: Preterm Eylem Yönetim Algoritması



9-GEBELERDE ÖNLEYİCİ KONULAR:

9.1.Konsepsiyon Öncesi:

Üreme çağındaki tüm kadınlar için PTB'yi azaltacak girişimler tanımlanmıştır.

*İleri yaşta gebe kalmamak

*Gebeliklerin araları arttırılmalı(<6 aydan kısa süreler PTB için risktir.)

*ART'la oluşan multipl gebeliklerden kaçınmak

*Prekonsepsiyonel folat verilmesi(1 yıl yada daha uzun) 20-28 haftalar arasındaki PTB riskinde %70 azalma ve 28-32 haftalar arası PTB'de %50 azalma ile birlikte.

9.2.Erken Prenatal Bakım:

İlk vizite kapsamlı öykü, önce var olan tıbbi durumların saptanması(HT, DM,

Hipotroidizm, Hipertroidizm, Astım, SLE, HIV, Seksüel geçişli hastalıklar, Obesite, Sigara ve Alkol kullanımımı, Uyuşturucu ilaç bağımlılığı...).

9.3.Beslenme:

Düşük gebelik kilosu(BMI<19 kg/m²) ve 3. trimestır kilo oranı 0.38 kg/haftadan az ve normal BMI olanlarda 0.37 kg/haftadan az tüm kadınlar arasında PTB artışı ile birlikteadır.

Magnezyum ve çinko desteği PTB önlemede faydalı ilişkili olabilir.

9.4.Aktivite:

Yatak istirahati PTB önlemede bulgular yoktur.

Hafif ve orta düzey egzersiz önerilebilir.

Günde 3 saatten fazla sabit uzamış durumlar, haftada 39 saatten fazla çalışma saati ve iş değışikliği PTB riskini artırır.

9.5.Hayat Stili:

Gebelikte sigarayı bırakmak PTB'yi %15 azaltır. Kokain, amfetamin, opioid, etanol PTB riskini %25 artırır.

9.6.Taramalar:

Alt genital yol enfeksiyonları:30 haftadan önce serviko-vaginal grup-B sterptokok kolonizasyonu için taranır ve eritromisinle tedavi PTB önleme ile ilişkili bulunmamıştır[117].

Aseptomatik bakteriüri:1.trimestır esnasında üriner kültür ile tarama 100000cfu/ml den daha fazla durumlarda tedavi PTB insidansını %40'a kadar azaltır, yanısıra pyelonefrit insidansınıda azaltır[118].

9.7.Stress:

Akut ve kronik stressin PTB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

9.8.Diğer Risk Faktörleri:

Multipl dilatasyon evakuasyon, kon biyopsi yapılan kadınlarda PTB 'yi önlemede genel yaklaşım TVUSG ile servikal uzunluk takibidir.

10.TEDAVİ

Tedavinin amacı; neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ani PTB'yi önlemektir. Bu nedenle tokoliz uygulanır, bu uygulamanın amacı ise antenatal steroid uygulamada yeterli zamana sahip olmaktır. Tokoliz ve diğer müdahaleler(steroidler gibi), TVUSG'de CL<20mm olan kadınlara veya CL 20-30mm ve pozitif fFN olan kadınlarla sınırlıdır.

10.1.Yatak İstirahati:

Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Preterm eylemdeki gebelere rutin olarak tavsiye edilmektedir. Ancak yatak istirahatının gebelerde uterin aktiviteyi azalttığı gösterilememiştir[119].

10.2.Sedasyon:

Sedatifler, hastalarda mevcut olan korku ve anksiyeteyi azaltmada faydalı olabilir. 6 saat ara ile 100mg fenobarbital oral veya intramuskuler verilebilir[120].

10.3.Hidrasyon:

Uterin kontraksiyonların baskılanmasında etkili olduğu iddia edilmektedir. Genel uygulamada hasta sol yanına yatırılarak, 500ml Ringer Laktat veya %5 Dekstroz 60 dakika içinde verilir. Takiben kontraksiyonlar duruncaya kadar saatte 150 ml devam edilir. Servikal değişiklik yoksa ve uterin kontraksiyonlar kesilirse gebe takibe alınır. Bu tedavilere rağmen bir saatin sonunda uterus kontraksiyonları devam ediyorsa tokolize geçilir[121].

10.4.Tokoliz:

Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Preterm eylem olgularının ancak %20 kadarı tokoliz için uygun bulunmaktadır. 34. hafta altında preterm eylemdeki kadınlarda kısa süreli tokoliz, kortikosteroid verilip akciğer maturasyonunun artışı ve hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan bir merkeze sevki için zaman kazandırır[121]. Hipofiz bezin arka lobundan oksitosin salınımını engelleyen etanol ilk kullanılan tokolitik ajandır.

Fakat materyal yan etkilerin çokluğu ve neonatal toksisite nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır[122].

Tablo-5: Tokoliz Kontraendikasyonları

MATERNAL HASTALIKLAR
*Middetli hipertansif hastalık
*Pulmoner veya kardiyak hastalık
*Maternal hemoraji
*Hipertiroidi

FETAL HASTALIKLAR
*Ölü fetüs
*Fetal distress
*Fetal intrauterin enfeksiyon
*Korioamnionit
*Hayatla bağdaşmayan fetal anomali
*Eritroblastozis fetalis
*Şiddetli intrauterin gelişme geriliği
*Dekolman plasenta
*Şiddetli polihidramnios veya oligohidramnios

10.4.1. Tokolitik İlaçlar:

10.4.1.a. Beta-Mimetikler:

Beta-1 reseptörler; daha çok kalp, ince barsak ve yağ dokuda bulunurken, Beta-2 reseptörler; çoğunlukla uterus, kan damarları, bronşöller ve diaframanın düz kas hücrelerinde bulunurlar. Beta-adrenerjik agonistler bu hücrelerdeki intramembranöz reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive ederler ve sonuçta hücre içi siklik

adenozin monofosfat(cAMP) konsantrasyonu yükselir. c-AMP miktarının hücre içinde artması sonucu bir seri hücrel reaksiyon başlar ve bunların sonucunda hücre içi kalsiyum seviyesi düşer. cAMP ayrıca myozin hafif zincir kinaz(MHZK) enziminin fosforilasyonunu sağlayarak MHZK'nın kalmoduline affinitesini azaltır. Sonuçta; MHZK'nın kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalır[132]. Myometriyal hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla kontraksiyonların durmasına neden olur, Beta-1 reseptörlere etki ederek kalp hızını da artırır. Maternal kalp atım hızı ilacın kan seviyesini gösterir. Eğer verilen dozda maternal taşikardi yoksa dozun yeterli olmadığı anlaşılır. Uterus kontraksiyonları devam ediyorsa ilacın infüzyon hızı nabız 120/dk oluncaya kadar artırılır.

Yan etkiler;

B-mimetiklerin yan etkilerinin en yoğun görüldüğü sistem kardiyovasküler sistemdir. Vazodilatasyon sonucu kompansatuar mekanizma olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı ve kardiyak output artar, diastolik basınç düşer, nabız basıncı yükselir. Aritmilerden de sıklıkla supraventriküler taşikardi görülür. Bu ajanların myokardial iskemi riski her zaman vardır.

Nefes darlığı, hiperventilasyon, göğüs ağrısı ve göğüste sıkışma hissi diğer görülen yan etkilerdir. En tehlikeli ve ölümcül komplikasyon ise pulmoner ödemdir[123]. İkiz gebeliği olup da tokolitik tedavi alan hastalarda pulmoner ödem riski daha sık olmaktadır.

Beta-mimetikler, pankreasta reseptörlerini uyararak glukagon salınımına yol açarlar.

Glukoneojenez ve glikojenoliz sonucu artan kan şekereye cevap olarak insülin salınımı artar, hücre içine potasyum girişi hızlanır, hipokalemi görülür[123]. İskelet kasındaki glikojenoliz sonucu ortaya çıkan laktik asid birikerek hiperlaktikasidemiye neden olur. Diabetik olgularda ciddi hiperglisemik ketoasidoza yol açabilir[119].

Bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ileus ve ishal gibi diğer yan etkilere sahip beta-mimetikler, migren öyküsü olanlarda serebral vazospazma neden olabilirler.

Myastenia gravis hastalığı olanlarda ise kas güçsüzlüğünü arttırabilirler. Ayrıca sinirlilik, saldırganlık, kaygı, sersemlik, güçsüzlük ve halüsinasyona neden olabilirler.

Fetüs üzerinde de taşikardi, hiperinsülinemi, laktik asidoz, kardiyak aritmi gibi sorunlara neden olduğu bildirilmiş fakat beta-mimetiklerin uzun dönemde olumsuz etkileri görülmemiştir. 11 randomize kontrollü çalışmada, 1332 kadında beta-mimetik ve plasebo etkisi incelenmiştir. Beta-mimetiklerin preterm eylemde 48 saat içinde doğum yapan kadın sayısını azalttığı ancak perinatal ölüm, neonatal ölüm ve respiratuar distress sendromunu

azaltmada yararı olmadığı gösterilmiştir. Serebral palsi, yenidoğan ölümü ve nekrotizan enterokolit sonuçları arasında fark bulunamamıştır. Göğüs ağrısı, dispne, taşikardi, palpitasyon, tremor, baş ağrısı, hipokalemi, hiperglisemi, bulantı, kusma, fetal taşikardi gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesme beta-mimetiklerle anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur[124].

Tüm tokolitik ilaçlar ve beta-mimetik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç olma özelliğini koruyan ritodrin hidroklorid ile ilgili ilk denemeler 1971 yılında başlamış olup, 1980 yılında tokoliz amacıyla PTL tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk ve tek ajan olmuştur. İntravenöz (IV) uygulandıktan sonra hızla terapötik düzeye erişir, yarılanma ömrü iki saattir. Kontraksiyonlar durana veya yan etkiler oluşana kadar doz artırılarak uygulanır. Eylem durdurulur ise infüzyon en az 12 saat sürdürülür.

Terbutalinin etki şekli, yan etkileri ve kontrendikasyonları ise ritodrine benzer. İntravenöz, subkutan veya oral yoldan verilebilir.

Sonuç olarak anlamlı maternal yan etkilerinin olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

10.4.1.b.Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Myometriyal hücre membranındaki kalsiyum kanallarındaki kalsiyum akımını inhibe ederek etki ederler. İntrasellüler kalsiyum azalması myometriyal kontraksiyonları bloke etmektedir. Bu grubun en iyi bilinen ilacı nifedipindir[120]. Nifedipin etkili ve ucuz bir tokolitik ajandır. Üstün tokolitik özellikleri ve neonatal sonuçları nedeniyle beta-mimetikler terk edilerek nifedipin tercih edilmektedir[121]. Ancak kullanımının kısıtlayıcı faktörü olarak uteroplental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir[122].

Nifedipin uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da(özellikle damar duvarı) gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür.

10.4.1.c.Magnezyum Sülfat:

Magnezyum sülfat, uzun yıllardır eklampsi nöbetlerinin önlenmesinde başarıyla kullanılmış bir ilaçtır. Bu tedavi sırasında uterus kasılmalarının azaldığı fark edilerek tokolitik ajan olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, magnezyumun sarkoplazmik retikuluma girmek için kalsiyumla yarıştığı ve böylece

intrasarkoplazmik kalsiyum depolarını düşük bir seviyeye indirgediği ve uterus kasılmasını azalttığı görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Beta-mimetiklerden daha zayıf etkili olmakla beraber daha iyi tolere edilir. Beta-mimetiklerin kontraendike veya toksik olduğu durumlarda kullanılır. Uterus kontraksiyonların durması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8, 8.4 mEq/L arasında olmalıdır. İlacın atılımı böbrekler yoluyla olduğundan böbrek fonksiyonların ve idrar miktarının izlenmesinin önemi büyüktür.

Yan etkileri;

Respiratuar depresyon ve pulmoner ödemdir. Fetusta neonatal hipotoni ve uyku hali görülebilir.

10.4.1.d.Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİD):

Prostaglandinler myometriyal “gap junction”ları arttırarak uterin kontraksiyonları uyarırlar. NSAİD’lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini kontrol altına alırlar. Prostaglandinlerin servikal olgunlaşmayı sağlayıcı ve uterin kontraksiyonları başlatıcı etkisini bloke ederler[120]. En sık kullanılan indometazindir. Oral ya da rektal uygulanabilir.

Annede gastrointestinal sistemde bir takım yan etkiler görülebilir. Bulantı ve mide de yanmaya yol açabilirler; peptik ülser ve kanama bozukluklarında kullanılmamalıdır.

Gebeliğin 34. haftasından sonra kullanımı fetal duktus arteriozusta kapanmaya ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Fetal kan akımını ve idrar atılımını azaltarak oligohidramnios sebep olmaktadır[119]. Ayrıca, doğum sonrasında artmış intrakranial kanama, nekrotizan enterokolit riskleri vardır[125].

İndometazin 100mg rektal yükleme dozunu takiben 4,6 saatte bir oral 25, 50mg idame dozu verilerek uygulanır. Potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı 48 saatle ve 32 haftanın altındaki gebeliklerde sınırlandırılmıştır[122].

10.4.1.e.Oksitosin Antagonistleri:

Atosiban, oksitosin reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eden bir maddedir. Preterm doğumu geciktirmede etkili olup maternal açıdan güvenlidir. Ancak perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri tartışmalıdır. Etkili olmasına rağmen oldukça pahalı bir ilaçtır[120].

10.4.1.f.Kortikosteroid Uygulaması:

Preterm eylemin tokolitiklerle geciktirilmeye çalışılmasının amaçlarından biri akciğer matürasyonunun sağlanması için zaman kazanmaktır. RDS(Respiratuar distress sendromu), 32 haftadan önce doğan bebeklerin %40-50'sini ilgilendiren önemli bir komplikasyondur[126].

Preterm eylemdeki gebe kadınlarda fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için kortikosteroid ilk kez 1972 yılında kullanılmıştır. Fetal akciğerde etkisini tip-2 pnömositlerden sürfaktan sentez ve salınımını arttırarak yapmaktadır[127]. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri prenatal kortikosteroid uygulamasının RDS insidansını önemli bir ölçüde azalttığını açık bir şekilde göstermiştir[128-129]. Prenatal kortikosteroid uygulamasının neonatal ölüm, intraventriküler kanama(IVH) riskini azalttığı ve neonatal yoğun bakımda kalma süresini azalttığı gösterilmiştir[130]. 24-34. gestasyonel haftalar arasında preterm eylemdeki kadınlara kortikosteroid tedavisi uygulandığında fetal surveyi arttığı görülmüştür[131-132].

Bu tedavi betametazon ile her 24 saatte bir 12mg im 2 doz veya dekzametazon ile her 12 saatte bir 6mg im 4 doz şeklinde uygulanır.

MATERYAL METOD

Bu çalışmada, 2010 yılında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve preterm eylem tanısı ile aynı hastanenin Yüksek Riskli Gebelikler Bölümüne kabul edilen; 24-34. gebelik haftaları arasındaki 56 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Bu çalışma grubundaki tüm hastalardan digital vaginal muayene ve TVUSG yapılmadan, bakteriyel suşun varlığını test etmek için steril spekulum muayenesi ile serviko-vaginal kültürleri alındı. Sırasıyla bu hastalarda kendi içinde çalışma grubu olarak iki gruba ayrıldı.

1. grup: Negatif serviko-vaginal kültürü olan semptomatik PTL'i olan hastalar,
2. grup: Pozitif servikal-vaginal kültürü olan semptomatik PTL olan hastalar.

Bu süre içerisinde, gebe polikliniğinde normal gebelik kontrollerine devam eden ve yakınması olmayan aynı gebelik haftaları arasındaki 27 gebe ise, kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya kabul kriterleri:

- 1-Çalışma grubuna alınan gebelerde PTL tanısı için; uterus aktivitesinde artış(10 dakikada en az iki kontraksiyon varlığı), digital vaginal muayenede servikal değişikliklerin varlığı(3 cm'in altında servikal dilatasyon veya %80 altında servikal silinme) kullanıldı.
- 2-Tekil gebelik
- 3-Gestasyonel yaşın bilinmesi(SAT ve/veya menstürel günü ile >2 haftadan fazla uyumsuzluk olanlar ilk trimestir USG'ye göre)
- 4-Önceki gebeliğinin ile PTB olmaması, şimdiki gebeliğinde bir komplikasyonu olmaması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 1-Aşıkara intrauterin klinik enfeksiyon bulguları;
 - *uterin hassasiyet,
 - *kokulu vaginal akıntı,
 - *fetal taşikardi(>100 atım/dk) ve/veya maternal taşikardi($\geq$ 160 atım/dk),
 - *>38.5 derece maternal ateş olan hastalar
- 2-Fetal kongenital anomaliler,

3-Erken membran rüptürü bulunan hastalar,

4-Preterm travay için risk faktörü taşıyanlar;

*servikal yetmezlik, cone biopsi hikayesi olanlar

*uterin anomali,

*plesanta previa totalis gibi aktif vaginal kanaması olanlar,

*daha önce PTB öyküsü,

*ikiz gebelikler,

*indüklenmiş PTB olan hastalar(preeklamsi, IUGR, oligo ve polihidroamniyoz).

Semptomatik intrauterin enfeksiyonu olanların(koryoamniyonit) çalışmaya alınmama sebebi bu olguların doğum endikasyonu olmasıdır. Çalışmanın amacı; asemptomatik intrauterin enfeksiyonu olan gebelerdeki maternal serum IL-8 seviyelerini saptamaktır.

PTL tanısıyla hastaneye yatırılan bütün hastalara 500cc elektrolit infüzyonu uygulandı. Kontraksiyonun devam ettiği kabul kriterlerini içeren olgular çalışma grubuna dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kan analizleri için örnek alınması aşamasında çalışma ve kontrol grubundaki gebeler bilgilendirilerek tıbbi onam alındı(EK-1).

Her iki gruptaki her bir gebe için yürütülen çalışmaya özel olarak hazırlanmış çalışma formları(EK-2), gebelerle yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur. Hastanın kimlik bilgileri, demografik özellikleri ve anamnezleri alındı. Hastaların yaş, boy ve kilo, parite, abortus sayısı, önceki doğumlarla ilgili özellikleri(C/S, vaginal doğum, daha önce PTB öyküsü, preeklamsi, IUGR, oligo, polihidroamniyoz, maternal kronik ve/veya akut hastalık...vs) ve varolan gebeliğe ait özellikleri kaydedildi. Son adet tarihine göre ve/veya ilk trimestr USG yardımıyla başvuru anındaki gebelik haftası doğrulanmıştır. Doğum sürecinin takibi açısından hastane bilgi işlem numaraları kaydedilmiştir. Obstetrik bir komplikasyonu olduğu saptanan(preeklamsi, DM, IUGR,...vs) gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm gebelerde, PROSOUND SSD 5500 SV (ALOKA, Japonya) USG cihazı kullanılarak, 3.5 mHz'lik konveks prob ile fetus ve ekleri değerlendirildi. Fetal biyometrik ölçümler(BPD, FL, AC) yapıldı, amniyon sıvı miktarı, plesanta lokalizasyonu ve fetus prezentasyonu kaydedildi ve aynı ultrasonun transvaginal probu ile servikal uzunluk belirlendi.

Tüm hastalardan; digital vaginal muayene ve TVUSG yapılmadan bakteriyel süşun varlığını test etmek için steril spekulum muayenesi(SSM) uygulandı. Steril pamuk çubuk ile

servikal-vaginal kültür örneği alınarak laboratuara gönderildi.

Digital vaginal muayene ile; servikal açıklık, efasman, konum, kıvam ve ele gelen seviye belirlendi. TVUSG ile servikal uzunluk değerlendirildi. Kardiyotokografi ile fetal kardiyak aktivite ve uterus aktivitesi değerlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm hastaların antekübit venlerinden alınan kan örnekleri, IL-8 kitinin özelliğine göre jelli biokimya tüpüne alındı. Çalışmanın yapıldığı hastanemizin biokimya laboratuvarında, başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları alındı ve plazma örnekleri çalışılncaya kadar eksi 80(-80 °C) derecede saklanmıştır. Tüm serum örneklerinin toplanmasının ardından, tek seferde DRG marka IL-8 Enzyme Immunoassay Kit kullanılarak her iki gebe grubunun söz konusu haftalar arasında alınan maternal kan örneklerindeki serum IL-8 değerlerine ulaşılmıştır ve maternal serum IL-8 düzeyleri pg/ml olarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan gebeler, ilk görüşmeden sonra gerek kaydedilen iletişim bilgileri yardımıyla, gerekse bilgi işlem numaraları üzerinden takip edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundan her bir hastanın, doğum esnasındaki gebelik haftası ve IL-8 ölçümü için örnek alınmasından doğuma kadar geçen süre ayrı ayrı hesaplandı.

Bu çalışmada ana hedefler;

PTL’de, serviko-vaginal kültürü negatif ve pozitif olan gebelerde ve aynı gebelik haftaları arasında hiçbir semptomu olmayan serviko-vaginal kültürü negatif olan gebelerin maternal serumunda IL-8 düzeyinin karşılaştırılması, ve sonuçlarına göre PTL’deki hastalarda serum inflamatuvar markerı olarak ve/veya PTL belirleyicisi olarak maternal serum IL-8 düzeylerinin değerlendirilmesi.

Çalışmada asıl hedeflerin yanında; maternal serumdaki CRP ve WBC değerleri ile IL-8 düzeylerinin PTL’deki istatistiksel değerleri ve doğum süresi ile aralarındaki ilişkilerin karşılaştırılması yapılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:

Çalışmada toplanan verilerin analizinde SPSS(statistical package of social sciences) 15,0 Evaluation Version kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların(ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA(değişkenlerin genel olarak gruplar arası ilişkisi) ve Kruskall Wallis Varyans

analizi(üç farklı gruptaki IL-8 parametresinin karşılaştırılması) kullanıldı. % 95'lik ve %99' luk güven aralığında $p<0.01$ ve $p<0.05$ se gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

ROC (Receiver Operator Characteristic) curve analizinden yararlanılarak maternal serum IL-8 için cut-off değeri saptandı. Sonuçlar, %95'lik güven aralığında $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

2009 Ağustos ayında Almanya da yapılan uluslar arası Perinatoloji Kongresinde sunulan “SERUM PRO-İNFLAMATUAR CYTOKİNE INTERLEUKİN-8 AS POSSİBLE INFECTION SİTE MARKER İN PRETERM DELİVERİES” başlıklı makale referans alınarak bu sınır değeri belirlendi.



BULGULAR

Çalışmadaki 83 olgunun, 56(%67.5)'sı preterm eylem (PTL), bu gebelerin yarısı(n=28) serviko-vaginal kültürü negatif, ve diğer yarısı(n=28) serviko-vaginal kültürü pozitif(çalışma grubu) ve %33.5'ü normal gebelik kontrolüne gelen poliklinik(kontrol grubu) hastalarından oluşmaktadır.

Tablo-6:Olguların Gruplara Göre Dağılımı

GRUPLAR	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU(PRETERM EYLEM OLAN HASTALAR)		P
		CX KÜLTÜRÜ NEGATİF(-)	CX KÜLTÜRÜ POZİTİF(+):	
OLGU SAYISI	n=27	n=28	n=28	
YAŞ	24,08 ± 5,792	25,71 ± 4,764	26,00 ± 6,385	0,301
GEBELİK HAFTASI	24-34	24-34	24-34	

One-Way ANOVA

Çalışmamızda; grupların homojenitesinin değerlendirilmesi amacıyla demografik özellikler karşılaştırılmıştır;

Çalışmanın; kontrol grubunun yaş ortalaması 24,08 ± 5,792, çalışma grubunda CX kültürü (-) olan PTL'li hastalarda 25,71 ± 4,764, CX kültürü(+) olan PTL'li hastalarda 26,00 ± 6,385 olarak belirlendi. Kontrol grubu ve PTL'li çalışma grubundaki hastalarda yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(p=0,301>0,01).

Tablo-7:Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
Gravida	1,69 ± 0,950	1,71 ± 1,060	1,66 ± 0,865	0,949
Parite	0,46 ± 0,643	0,32 ± 0,684	0,47 ± 0,761	0,400
Abort	0,23 ± 0,485	0,38 ± 0,739	0,19 ± 0,471	0,510
Yaşayan	0,44 ± 0,641	0,26 ± 0,618	0,44 ± 0,716	0,288
Usg Hafta	31,97 ± 1,513	31,32 ± 2,804	31,59 ± 2,106	0,418

Kruskal Wallis Test

Çalışmamızdaki olguların genelinde, gruplar arasında demografik özellikler bakımından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Tablo-8:Gruplardaki PTB Sayıları

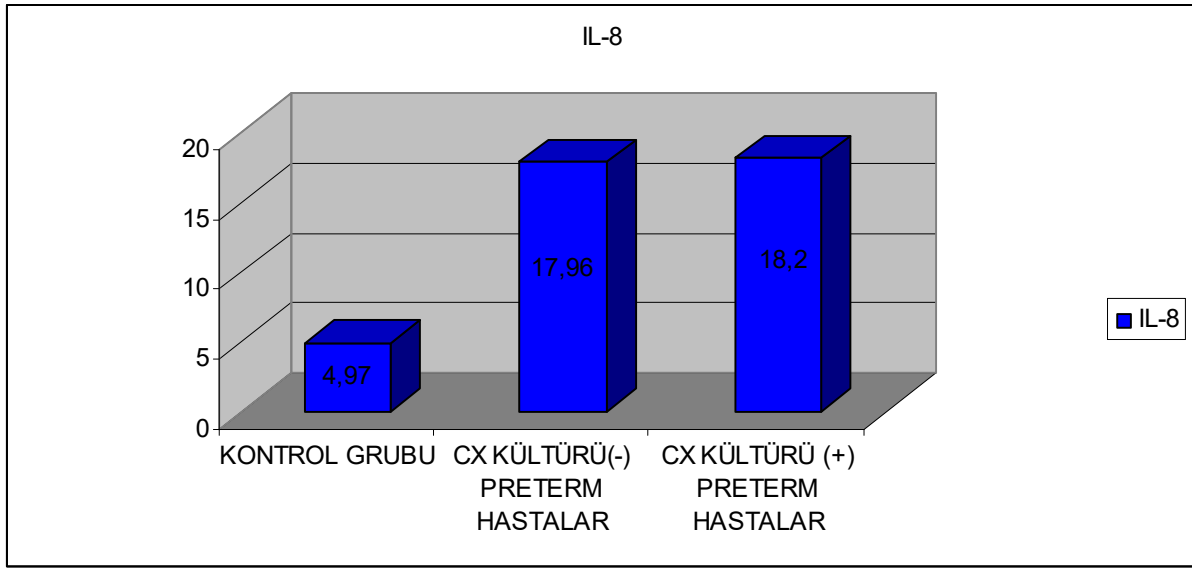
	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU(PTL)	
		CX KÜLTÜRÜ (-) PTL	CX KÜLTÜRÜ(+) PTL
<37 HAFTA	4(%14.8)	18(%64.3)	22(%78.5)
>=37 HAFTA	23(%85.2)	10(%35.7)	6(%21.5)

Çalışma grubundaki 56 olgunun %71.2'si 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Bunların; %64.3'ü CX kültürü (-) olan grupta, %78.5'u CX kültürü (+) olan gruptadır. Kontrol grubundaki sayı %14.8'dir. Çalışma grubundaki preterm doğum yapma riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Tablo-9:Çalışma ve Kontrol Grubu Arasındaki IL-8 Düzeyleri

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
IL-8(pg/ml)	4,97 ± 2,856	17,96 ± 12,405	18,20 ± 15,428	<0,01

One-Way ANOVA



Şekil-12:IL-8 ile PTL Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki

PTL belirleyiciliğinde maternal serumda IL-8 düzeyi; kontrol grubunda $4,97 \pm 2,856$, CX kültürü (-) olan PTL grubunda $17,96 \pm 12,405$, CX kültürü (+) olan PTL grubunda $18,20 \pm 15,428$ olarak belirlendi. Kontrol ve PTL grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,000<0,01$), fakat CX kültürü (-) ve CX kültürü (+)olan çalışma grubundaki PTL’li hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Çalışmaya alınan gebeler arasında; maternal serumdaki IL-8 düzeyi ile BMI arasında pozitif korelasyon mevcuttur($R=0,244$), fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir($p=0,026>0,01$). Aynı zamanda; WBC ile IL-8 arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R= 0,464$) ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,01$). Doğum haftası ve IL-8 düzeyi arasında; negatif korelasyon mevcuttur($R= -0,662$) yani doğum haftası kısaldıkça IL-8 düzeyi artmaktadır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur($p=0,000<0,01$). IL-8 ve m-CRP arasında doğru ilişki gösterilmiş ($R=0,812$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,01$). Ayrıca; sedimantasyon ile IL-8 arasında pozitif korelasyon mevcuttur($R=0,514$),ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,001$).

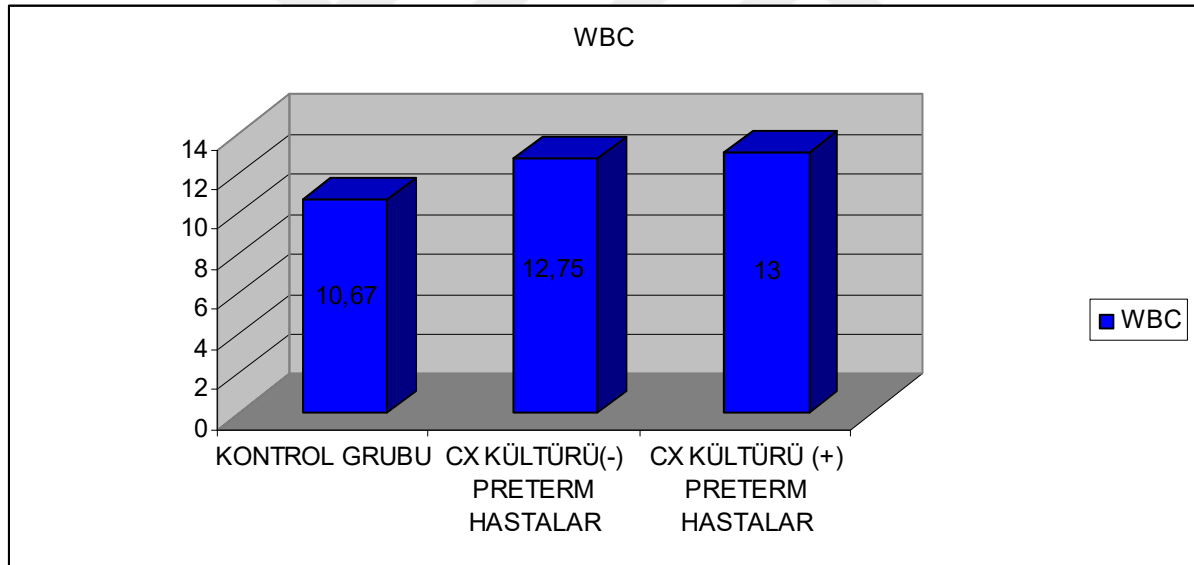
Tablo-10:İL-8 ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki

DEĞİŞKEN ADI	R DEĞERİ	P DEĞERİ
BMI	0,244	0,026
WBC	0,464	0,000
DOĞUM HAFTASI	-0,662	0,000
M-CRP	0,812	0,000
SEDİMENTASYON	0,514	0,000

Tablo-11:PTL ve Kontrol Grubu Arasındaki WBC Düzeyleri

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
WBC(10 ³ /UL)	10,67 ± 2,621	12,75 ± 3,354	13,00 ± 3,586	0,004

One-Way ANOVA



Şekil-13:WBC ile PTL Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki

Örnekleme alınan gebelerin maternal serumundaki beyaz küre(WBC); kontrol grubunda $10,67 \pm 2,621$, PTL grubundaki CX kültürü (-) olanlarda $12,75 \pm 3,354$, CX kültürü (+) olanlarda $13,00 \pm 3,586$ olarak belirlendi. PTL ve kontrol grubu arasında anlamlı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,004<0,01$). Fakat CX kültürü (-) ve CX

kültürü (+) olanlar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Çalışmaya alınan gebeler arasında; maternal serumdaki WBC düzeyi ile BMI arasında pozitif korelasyon mevcuttur($R=0,265$), bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,006<0,01$). Aynı zamanda; WBC ile doğum haftası arasında negatif korelasyon izlenmiş($R= -0,231$), yani doğum haftası küçüldükçe WBC düzeyi artmaktadır fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır($p=0,018>0,01$). Maternal serumdaki WBC düzeyi ile m-CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttur($R=0,357$), bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,000<0,01$).

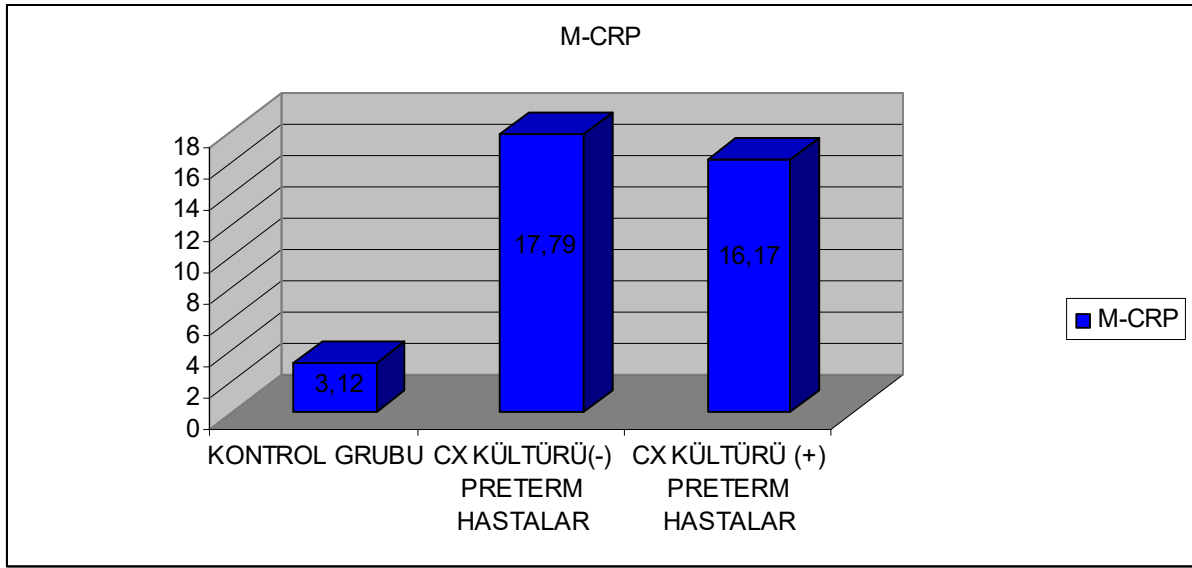
Tablo-12:WBC ile BMI, Doğum Haftası ve m-CRP arasındaki ilişki

DEĞİŞKEN ADI	R DEĞERİ	P DEĞERİ
BMI	0,265	0,006
DOĞUM HAFTASI	-0,231	0,018
M-CRP	0,357	0,000

Tablo-13:PTL ve Kontrol Grubu Arasındaki m-CRP Düzeyleri

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CERVİKS KÜL. (-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CERVİKS KÜL. (+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
m-CRP(mg/l)	3,12 ± 2,077	17,79 ± 13,75	16,17 ± 14,313	<0,01

One-Way ANOVA



Şekil-14: m-CRP ile PTL Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişki

Örnekleme alınan gebelerin maternal serumundaki m-CRP, kontrol grubunda $3,12 \pm 2,077$, PTL grubundaki CX kültürü (-) olan gebelerde $17,79 \pm 13,75$, CX kültürü (+) olan gebelerde $16,17 \pm 14,313$, olarak belirlendi. PTL ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Fakat PTL grubundaki CX kültürü (-) ve CX kültürü (+) olan gebeler arasında anlamlı istatistiksel fark gösterilememiştir.

Çalışmaya alınan gebeler arasında; maternal serumdaki m-CRP düzeyi ile vaginal muayene arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R=0,227$), fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,020>0,01$). Ayrıca m-CRP düzeyi ile doğum haftası arasında negatif korelasyon izlenmiştir ($R=-0,560$), yani doğum haftası küçüldükçe m-CRP düzeylerinde artış gözlenmiştir ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Sedimantasyon ile m-CRP arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R=0,447$) ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000<0,01$).

Tablo-14:m-CRP ile Diğer Değişkenler Arasındaki İlişki

DEĞİŞKEN ADI	R DEĞERİ	P DEĞERİ
DİĞİTAL VAGİNAL MUAYENE(CM)	0,227	0,020
DOĞUM HAFTASI	-0,560	0,000
SEDİMENTASYON	0,447	0,000

Tablo-15:PTL ve kontrol grubu arasındaki Sedimentasyon Düzeyi ve CX uzunluğu

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
SEDİMENTASYON	47,44 ± 18,676	64,68 ± 22,192	50,13 ± 25,21	0,003
CX UZUNLUĞU(MM)	31,67 ± 5,555	26,13 ± 6,156	25,56 ± 9,346	0,001
DİĞİTAL VAGİNAL MUAYENE(CM)	1,56 ± 1,119	2,18 ± 1,058	2,25 ± 1,270	0,022

One-Way ANOVA/Kruskal Wallis Testi

Örnekleme alınan gebelerin TVUSG ile CX uzunluğu ölçümü; kontrol grubunda $31,67 \pm 5,555$, PTL grubunda; CX kültürü (-) olan gebelerde $26,13 \pm 6,156$, CX kültürü (+) olan gebelerde $25,56 \pm 9,346$, olarak belirlendi. PTL ve kontrol grubu arasında CX uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur($p=0,003<0,01$). Ayrıca; PTL grubu ile TVUSG ile ölçülen CX uzunluğu arasında negatif korelasyon izlenmiştir yani; PTL olan çalışma grubunda CX uzunluğu daha kısa kontrol grubuna göre daha kısa izlenmiştir. CX uzunluğunun; PTL'deki CX kültürü (-) ve CX kültürü (+) olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.

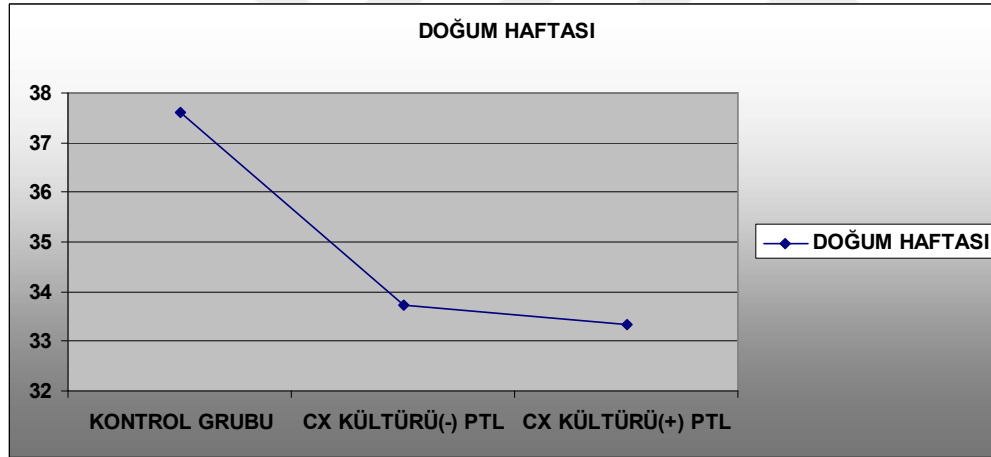
PTL grubu ve çalışma grubu arasında; digital vaginal muayene açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir($p=0,022>0,01$). Bu açıdan; TVUSG ile yapılan CX uzunluğu ölçümünün subjektif olan digital vaginal muayeneye göre daha PTL öngörme açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan gebelerin maternal serumundaki sedimantasyon düzeyi; kontrol grubunda $47,44 \pm 18,676$, PTL grubundaki; CX kültürü (-) olan gebelerde $64,68 \pm 22,192$, CX kültürü (+) olan gebelerde $50,13 \pm 25,21$, olarak belirlendi. PTL ve kontrol grubu arasında sedimantasyon düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur($p=0,003<0,01$).

Tablo-16:PTL ve Kontrol Gruplarındaki IL-8, m-CRP düzeyleri ve Doğum Haftaları

	KONTROL GRUBU (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PRETERM HASTALAR (ORT ± SS)	P
IL-8(pg/ml)	$4,97 \pm 2,856$	$17,96 \pm 12,405$	$18,20 \pm 15,428$	<0,01
M-CRP(mg/l)	$3,12 \pm 2,077$	$17,79 \pm 13,75$	$16,17 \pm 14,313$	<0,01
DOĞUM HAFTASI	$37,62 \pm 2,147$	$33,74 \pm 3,476$	$33,34 \pm 2,969$	<0,01

One-Way ANOVA



Şekil-15:Gruplar ve Doğum haftası arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan gebelerin doğum haftası; kontrol grubunda $37,62 \pm 2,147$, PTL grubunda; CX kültürü (-) olan gebelerde $33,74 \pm 6,156$, CX kültürü (+) olan gebelerde $33,34 \pm 2,969$, olarak belirlendi. PTL ve kontrol grubu arasında doğum haftaları arasında anlamlı istatistik fark bulunmuştur($p=0,000<0,01$). Tablo-17'e göre doğum haftası kısaldıkça hem maternal serum IL-8 düzeyi hemde maternal serum m-CRP artış göstermektedir ve bu düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlenmiştir ($p=0,000<0,01$).

Tablo-17:Gruplar arası IL-8 ve median IL-8 düzeyleri

		KONTROL GRUBU	PTL GRUBU(ÇALIŞMA GRUBU) HASTALARI		P
			CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PTL	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PTL	
Olgu sayısı		n=27(%33,7)	n=28(%33,75)	n=28(%33,75)	
Median IL-8 düzeyleri (pg/ml)		4,97 pg/ml	17,96 pg/ml	18,20 pg/ml	<0,01
IL-8 düzeyleri	<10,54 pg/ml	25(%92,5)	11(%39,28)	6(%21,42)	
	>=10,54 pg/ml	2(%7,40)	17(%60,71)	22(%78,57)	
PTB	Var	4(%14,8)	18(%64,3)	22(%78,5)	
	Yok	23(%85,2)	10(%35,7)	6(%21,5)	

NOT: Referans aldığımız çalışmaya göre IL-8 üst düzeyi <5pg/ml olarak bulunmuştur, bizim çalışmamızda hesaplanan üst sınır IL-8 düzeyi <10,54pg/ml olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunun %7,40'ında, PTL çalışma grubunda CX kültürü (-) olanlarda %60,71'inde ve CX kültürü (+) olanlarda %78,57'sinde IL-8 düzeyi >10,54pg/ml dir. Her iki grup arasında IL-8 düzeyleri arasında anlamlı fark vardır. PTL grubunda IL-8 düzeyi >10,54 pg/ml olan hasta sayısı kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca CX kültürü (-) ve CX kültürü (+) olan PTL'deki hastalarda IL-8 düzeyinin >10,54pg/ml olma yönünden hasta sayısı olarak fark izlenmiştir, fakat istatistiksel fark izlenmemiştir.

Kontrol grubundaki hastalarda IL-8 median düzeyleri (min-max)=4,97 pg/ml (0,00-14,14pg/ml), PTL grubundaki hastalarda median düzeyleri(min-max)=18,08 pg/ml (3,08-62,87pg/ml) düzeyindedir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır(p=0,000<0,01).(Tablo17)

Kontrol grubundaki hastaların %14,8'sinde, PTL grubundaki hastaların %71,2'sinde PTB olmuştur.Her iki grup karşılaştırıldığında PTB yüzdeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.CX kültürü(-) olan PTL'li hastaların %64,3'ü, CX kültürü(+) PTL'li hastaların %78,5'i PTB yapmıştır.Çalışmamızda; PTL grubunda kontrol grubuna göre PTB sayısının daha fazla olduğu izlenmiştir, ayrıca CX kültürü(-) ve (+) olan PTL'li hastalar arasında da PTB sayısı açısından fark bulunmuştur,hasta sayıları az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo18: Gruplar arası m-CRP ve median m-CRP düzeyleri

		KONTROL GRUBU	PTL GRUBU(ÇALIŞMA GRUBU) HASTALARI		p
			CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PTL	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PTL	
Olgu sayısı		n=27(%33,7)	n=28(%33,75)	N=28(%33,75)	
Median m-CRP düzeyleri (mg/l)		3,12 mg/l	17,79 mg/l	16,17 mg/l	<0,01
m-CRP düzeyleri	<7,19 mg/l	26(%96,2)	5(%17,85)	8(%28,57)	
	>=7,19 mg/l	1(%3,70)	23(%82,14)	20(%71,42)	

NOT: Gebelerde m-CRP'nin normal düzeyi biokimya labarotuar üst sınır değeri <5mg/l alınmıştır, bizim çalışmamızda m-CRP üst sınır değeri <7,19mg/l olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubunun %3,70'inde, PTL çalışma grubundaki hastaların %76,7'inde, CX kültürü (-) olanlarda %82,14'ünde ve CX kültürü (+) olanlarda %71,42'sinde m-CRP düzeyi >=7,19 mg/l dir. Her iki grup arasında m-CRP düzeyleri arasında anlamlı fark vardır. PTL grubunda m-CRP düzeyi >=7,19 mg/l olan hasta sayısı kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür.

Tablo-19:Gruplar arası WBC ve median WBC düzeyleri

		KONTROL GRUBU	PTL GRUBU(ÇALIŞMA GRUBU) HASTALARI		p
			CX KÜLTÜRÜ(-) OLAN PTL	CX KÜLTÜRÜ(+) OLAN PTL	
Olgu sayısı		n=27(%33,7)	n=28(%33,75)	n=28(%33,75)	
Median WBC düzeyleri(10/ul)		10,67 /ul	12,75 /ul	13,00 /ul	<0,01
WBC düzeyleri	<=10,8 10 ³ /uL	12(%44,4)	6(%21,4)	9(%32,1)	
	>10,8 10 ³ /uL	15(%55,6)	22(%78,6)	19(%67,9)	

NOT: Gebelerde WBC'nin normal aralığı 4,8-10,8l 10³/uL olarak alınmıştır

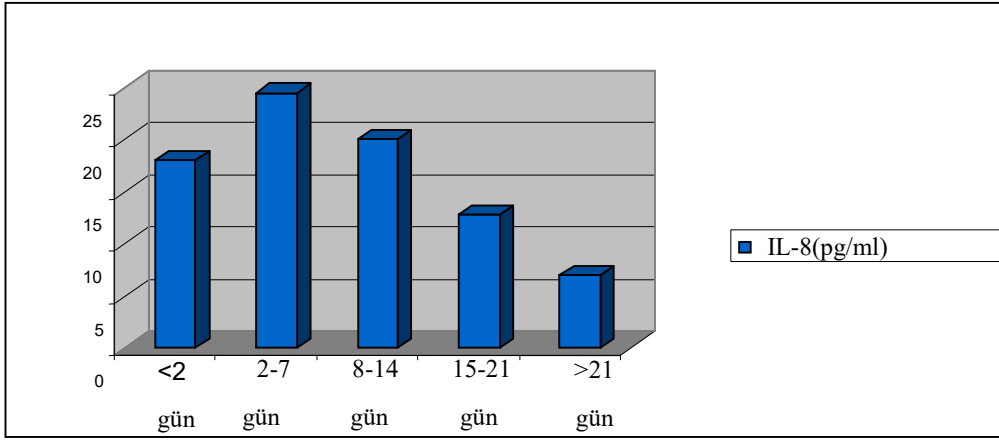
Kontrol grubunun %55,6'sında, PTL çalışma grubundaki hastaların %73,21'inde, WBC düzeyi $\geq 10,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'dir. PTL grubunda WBC düzeyi $\geq 10,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hasta sayısı kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan tüm gebeler, örnek alma ve doğum zaman aralığı olarak, <2 gün, 2-7 gün, 8-14 gün, 15-21 gün, >21 gün şeklinde 5(beş) gruba ayrılarak incelenmiştir.

Tablo-20: Maternal serum IL-8, m-CRP seviyeleri ve doğuma kadar geçen süre

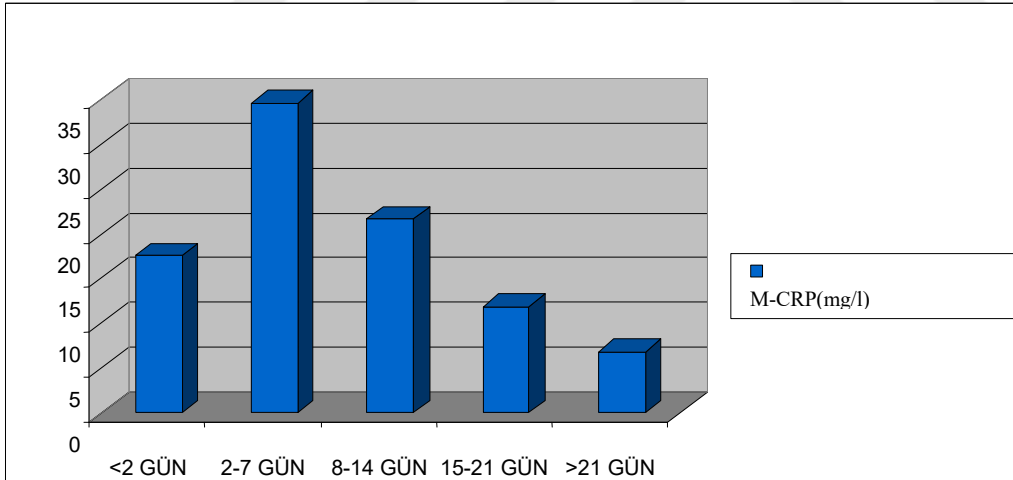
	<2 gün (12 gebe)		2-7 gün (20 gebe)		8-14 gün (13 gebe)		15-21 gün (3 gebe)		>21 gün (35 gebe)	
	Med	min-max	Med	Min-max	Med	min-max	Med	min-max	med	min-max
Maternal serum IL-8(pg/ml)	18,03	5,98-34,66	24,5	5,65-62,8	20,1	8,68-42,60	12,08	6,06-16,05	6,99	2,16-22,46
m-CRP(mg/l)	17,65	4,74	34,7	3,14-49,44	21,7	1,59-50,28	11,89	6,7-18,92	6,82	0,65-49,24
Örneğin alındığı gebelik haftası	29,2	25-32	32,9	30-34	34,4	31-36	36	35,5-36,5	32,6	25-34
Doğumun olduğu gebelik haftası	29,2	25-32	34	31-36	36,08	32,2-38	38,1	37,3-38,6	38,2	34,4-40

Ortalama maternal serum IL-8 düzeyi <2 gün olanlarda $18,03 \pm 15,38$, 2-7 gün olanlarda $24,5 \pm 19,42$, 8-14 gün olanlarda $20,1 \pm 12,28$, 15-21 gün olanlarda $12,08 \pm 7,37$, >21 gün olanlarda $6,99 \pm 24,70$, bulunmuştur. IL-8 seviyeleri artmış olanlarda doğuma kadar geçen süre azalmıştır($p < 0,01$).



Şekil-16:Doğuma kadar geçen süri ile maternal serum IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki

Ortalama maternal serum m-CRP düzeyi; <2 gün olanlarda $17,65 \pm 4,66$, 2-7 gün olanlarda $34,7 \pm 2,62$, 8-14 gün olanlarda $21,7 \pm 3,39$, 15-21 gün olanlarda $11,89 \pm 8,54$ ve >21 gün olanlarda $6,82 \pm 1,42$, bulunmuştur. M-CRP seviyeleri artmış olanlarda doğuma karad geçen süre azalmıştır ($p < 0,01$).



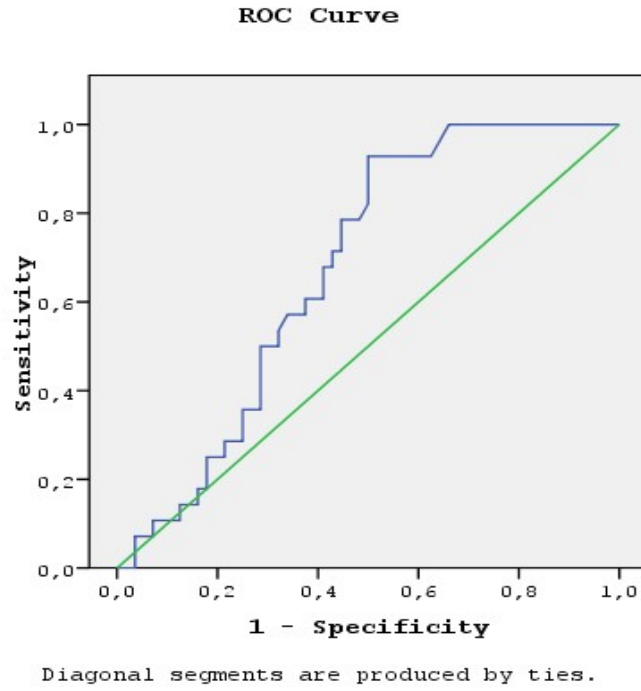
Şekil-17:Doğuma kadar geçen süre ile maternal serum m-CRP düzeyleri arasındaki ilişki

ROC eğrileri analizi kullanıldığında PTB'ü önceden tahmin edebilmede optimal sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özellik) için maternal serum IL-8 konsantrasyon değerinin $\geq 10,54$ pg/ml olduğu saptandı. (Tablo-21)

PTB’i önceden belirleyebilmek için 10,54pg/ml’den daha yüksek serum IL-8 konsantrasyonunun pozitif prediktif değeri %85,36, negatif prediktif değeri %64,2, olarak hesaplandı.

En az 10,54pg/ml’lik bir maternal serum IL-8 konsantrasyonu %70 bir duyarlılık (sensitivite) ve %81,8’lik özgüllük(spesifite) ile PTB’u önceden tahmin edebilmektedir.(Tablo-21)

Şekil-18:IL-8 Değerinin PTL Grubu İçin Roc Eğrileri(Sensitivite – Specificity)



Serum IL-8’in ROC curve altındaki alanı(area under the ROC curve) 0,675 olarak bulunmuştur. IL-8 ‘in üst sınırı(cut-off); 10,547pg/ml ve m-CRP üst sınırı 7,19mg/l olarak bulundu

Tablo-21:IL-8'in PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi

	PTB(var)	PTB(yok)	TOPLAM
IL-8 $\geq 10,54$pg/ml	35	6	41
IL-8 $< 10,54$pg/ml	15	27	42
TOPLAM	50	33	83

Sensitivite: $35/(35+15)=\%70$

Spesifite: $27/(6+27)=\%81$

(+)prediktivite: $35/(35+6)=\%85$

(-)prediktivite: $27/(27+15)=\%64,2$

Doğruluk: $35+27/83:\%74,69$

Tablo-22:m-CRP'nin PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi

	PTB(var)	PTB(yok)	TOPLAM
m-CRP $\geq 7,19$mg/l	39	7	46
m-CRP $< 7,19$mg/l	12	25	37
TOPLAM	51	32	83

Sensitivite: $39/(39+12)=\%76,4$

Spesifite: $25/(7+25)=\%78,12$

(+)prediktivite: $39/(39+7)=\%84$

(-)prediktivite: $25/(25+12)=\%67$

Doğruluk: $39+25/83:\%77$

Bu doğrultuda; IL-8+m-CRP'nin birlikte kullanıldığında PTB tahmin etmedeki (+)prediktif değeri= $\%75,9$ olarak belirlenmiştir.

Tablo-23:m-CR+IL-8'in PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi

	PTB(var)	PTB(yok)	TOPLAM
m-CRP +IL-8	74	13	87
m-CRP +IL-8	27	52	79
TOPLAM	101	65	166

Bütün çalışma ve kontrol grubundaki olgular için $10,54$ pg/ml üst sınır noktası olarak kabul edildiğinde maternal serum IL-8 konsantrasyonu örnek alınmasından doğuma kadar geçen süre açısından karşılaştırılmıştır.

Tablo-24: Çalışma ve kontrol grubunda serum IL-8 konsantrasyonu 18,07pg/ml seviyesine göre örnek alınmasından doğuma kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

Doğuma kadar geçen süre(gün)							p
	n	<2 gün	2-7 gün	8-14 gün	15-21 gün	>21 gün	
PTL grubu IL-8 <10,54 pg/ml	17	4(%23,52)	2(%11,76)	2(%11,76)	1(%5,8)	8(%47,05)	<0,01
PTL grubu IL-8 ≥10,54 pg/ml	39	7(%17,79)	15(%38,4)	11(%28,20)	2(%5,12)	4(%10,25)	
Kontrol grubu IL-8 <10,54 pg/ml	25	-	3(%12)	-	-	22(%88)	
Kontrol grubu IL-8 ≥10,54 pg/ml	2	1(%50)	1(%50)	-	-	-	

Serum IL-8 konsantrasyonu 10,54pg/ml ve üzerinde olduğu zaman, örnek alınmasından doğuma kadar geçen süre 10,54pg/ml'den az serum IL-8 konsantrasyonu olanlarda önemli ölçüde daha kısa olarak bulunmuştur(p<0,01).

Tablo-25: Çalışma ve kontrol grubunda serum m-CRP konsantrasyonu 7,19mg/l seviyesine göre örnek alınmasından doğuma kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

Doğuma kadar geçen süre(gün)								
		n	<2 gün	2-7 gün	8-14 gün	15-21 gün	>21 gün	p
PTL grubu	m-CRP <7,19mg/l	13	2(%15,38)	3(%23,07)	4(%30,76)	1(%7,69)	3(%23,07)	
	m-CRP ≥7,19mg/l	43	11(%25,58)	13(%30,23)	10(%23,25)	2(%4,65)	7(%16,27)	<0,01
Kontrol grubu	m-CRP <7,19mg/l	26	1(%3,84)	2(%7,69)	-	-	23(%88,46)	
	m-CRP ≥7,19mg/l	1	-	1(%100)	-	-	-	

Serum m-CRP cut-off değeri 7,19mg/l ve üzerinde olarak alındığı zaman, doğuma kadar geçen süre, 7,19mg/l'den az serum m-CRP konsantrasyonu olanlara göre önemli ölçüde daha kısa olarak bulunmuştur(p<0,01).

TARTIŞMA

Günümüzde preterm eylem ve preterm doğum meydana getirdiği sonuçlar nedeniyle önemini korumaktadır. Neonatal yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelere karşın düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğum sayısını azaltmada belirgin perinatal bir başarı sağlanamamıştır. Preterm eylem tüm gebeliklerin %8-10'unu oluşturmaktadır ve perinatal mortalite ve morbititenin %75-90'ından sorumlu olmaktadır.

Erken doğumun yol açtığı kötü neonatal sonuçlar nedeniyle preterm eylemin önceden belirlenebilmesi ve erken tanısına yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. PTB etyolojisi heterojendir. Bu nedenle; tüm erken doğum eylemli hastaları tek grup gibi düşünmek ve tek bir tanı yöntemi ve tedavi şekli uygulamak mümkün değildir. Preterm eylemin önceden saptanmasına yönelik kullanılacak parametrenin preterm doğumun önlenmesini sağlayacak şekilde pozitif prediktif değerinin yüksek olması gerekmektedir. Rutin klinik pratikte yararlı bir belirteç;

1. Hızlı ve güvenilir bir teşhise yardımcı olmalı,
2. Prognoz açısından bilgi sağlamalı,
3. Özel bir girişimden en fazla yarar sağlayacak hastaları belirlemeli,
4. Özel girişimlerin etkinliğini ya da etkisizliğini ortaya koymalı,
5. Hastalığın kötüleşmesi konusunda uyarıcı olmalı,
6. Geniş bir değişkenlik amplitüdüne sahip olmalı,
7. Uzamış ya da ardışık enfeksiyon durumlarında yüksek kalmaya devam etmeli ve enfeksiyöz uyarıya her zaman cevap vermelidir.

Bu bakış açısıyla son yıllarda değişik etyolojilere yönelik farklı biokimyasal testlerin, klinik muayene ve ultrason bulgularının kullanımı gündeme gelmiştir, fakat bu parametreler PTL için yeterli sensitivite ve spesifitede olmayan belirteçlerdir. Son yıllarda, preterm doğuma neden olan fizyopatolojik mekanizmalar giderek daha çok anlaşılmakta ve bunun sonucunda preterm eylemin erken tanısında kullanılabilecek pek çok yeni belirteç ortaya atılmaktadır.

PTL etyolojisinde, intrauterin enfeksiyonların en önemli sebeplerinden biri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, fakat bu hastalarda enfeksiyon klinik olarak oldukça geç dönemde tanınabilmektedir. PTL'deki hastaların %20-50'sinde amniyotik kavitenin invazyonu tespit edilmiştir[133]. Tokolize cevap vermeyen erken doğum tehditi olgularının büyük bir çoğunluğunda subklinik bir koryoamniyonit varlığı ortaya konulmuştur. Pozitif amniyotik kültür sonucu olan kadınların %12,5'unda enfeksiyonun klinik belirtileri vardır ve PTB yapan hastaların %55,88'inde histolojik koryoamniyonit bulunmuştur. Gomez IUI için dört aşamalı bir oluşum süreci tarif etmiştir;

1. aşamada; mikroorganizmalar vagina ve servikste aşırı kolonize olur,
2. aşamada; mikroorganizmalar IU kaviteye girer ve desiduaaya yerleşir. Enfeksiyon fetal damarları kaplayabilir(koryovaskülitis) veya amniyotik kavitenin içine ilerler ve intraamniyotik enfeksiyona yol açar,
3. aşamada; koryoamniyonite neden olur,
4. ve son aşamada; ise fetusa geçer, fetusun etkilenmediği durumda amniyon kültürü negatif olabilir[134].

İnvitro çalışmalar, uterin bakteriyel invazyonu ve bunu izleyen inflamatuvar cevabın, prostoglandinlerin(PG) ve uterin kontraksiyonlar ile servikal olgunlaşmayı arttırabilen diğer maddelerin üretimini uyardığını göstermektedir. Bu IU enfeksiyonların bir çoğu asemptomatik olduğunda, PTL'deki hastalarda kullanılabilecek optimal testin olmaması tanıyı güçleştirmektedir[136]. Bu tür yüksek riskli hastalarda IU enfeksiyonları erken dönemde öngörebilecek yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

İntraamniyotik enfeksiyon tanısında altın standart test, amniyon sıvı kültürüdür. Bazen amniyon sıvı kültür sonuçları negatif olduğu halde histolojik olarak koriodesidual enfeksiyon söz konusu olabilmektedir. Koriodesidualanın bakteriler tarafından invazyonu sonucunda çeşitli sitokinlerin salınımı, IU dokular tarafından PG yapımına ve böylece uterus kontraksiyonlarının başlamasına neden olabilmektedir ve inflamatuvar sitokinler, IU enfeksiyonu olan kadınların amniyon sıvısında, serumda, serviko-vaginal sıvıda ve umbilikal kordonda önemli miktarda tespit edilmektedir. Sitokin yolu ile koryoamnionitisin preterm doğuma aracılık etmesinin mekanizması kesin olarak hala bilinmemesine rağmen IL-6, IL-8, IL-1, ve TNF-alfa, amniyon hücreleri koryonik hücreler ve desidual hücreler tarafından PG üretimini arttırmaktadır[137].

Son zamanlarda dikkatler, pro-inflamatuar sitokinler üzerine yönelmiştir. Pro-inflamatur sitokin olan IL-8, inflamasyon ve enfeksiyona konakçı cevabında yer alan önemli bir mediatördür ve değişik hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Desidua, amniyon, koryon ve plesantada bulunan çeşitli immun ve non-immun hücreler tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokinler amniyon ve desiduada PG üretiminin stimülasyonunda ve servikal ripening oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu cevap lokalize veya generalize enfeksiyon veya inflamasyon tarafından başlatılmaktadır. Desidua sitokinlerin major üreticisidir ve enfeksiyona inflamatur cevapta bütünleyici role sahiptir. Desiduanın inflamasyonu bu inflamatur sitokinlerin amniyotik sıvı ve serum içine sistemik salınımından sorumludur[133].

İntraamniyotik inflamasyon, intraamniyotik enfeksiyondan daha yaygındır. İntraamniyotik inflamasyonu olan hastalarda; inflamasyonu olmayan ve amniyon sıvı kültürü negatif olan hastalara göre doğum intervali önemli derecede kısadır ve 37 haftanın altında SPTB daha sıktır(%98'e karşı %35, $p<0,001$). PTL'li hastaların tedavisi, intraamniyotik enfeksiyonun tanısından çok intraamniyotik inflamasyonun etkili tanısına dayanmaktadır. Çünkü; intraamniyotik enfeksiyonun tanısı hızlı şekilde konulamamaktadır[68]. Bu nedenle, enfeksiyon tanısını kesin ve hızlı bir şekilde koyacak testlere gerek duyulmaktadır.

Pek çok klinik çalışmada; sitokinlerin amniyotik sıvıda ölçümü amniyosentez ile yada umbilikal kordan kordosentez ile yapılmıştır.

Romeo ve ark. PTL olan hastalar üzerinde çalışmışlar ve amniyotik sıvıdaki sitokinlerin (IL-6, IL-8,TNF-alfa,...) yüksek konsantrasyonlarının PTB, amniyotik sıvı enfeksiyonu ve histolojik koryoamniyonitle ilişkili olduğunu göstermişlerdir[157].

Ida Vogel ve ark; AF'de mikrobial invazyonlu PTL'i olan hastalarda IL-6, IL-8 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır[158].

Witt ve ark;107 gebe hasta üzerinde farklı patojenlerin amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve maternal serumda IL-8 konsantrasyonlarına bakmışlardır. Amniyotik bakteri kültürü almışlardır. IL-8 düzeylerinin amniyotik sıvı ve umbilikal korda anlamlı yükseldiğini öne sürmüşlerdir[159].

Nana ve ark; 927 doğumda;116 çok preterm(<32 hafta), 372 preterm(33-36 hafta) ve 439 term hastanın umbilikal kordundan alınan serumdan 12 biokimyasal marker çalışmışlar

ve <32 hafta olan IL-8 düzeyinin en yüksek olduğunu (IL-8; <32 hafta 26.1 ng/l (2.0–182.8), 33-36 haftalarda 26.9 ng/l (3.1–160.6), termde 41.0 ng/l (8.6–1017.4)), 33-36 hafta gebelerde IL-6'nın en yüksek değerde olduğunu izlemişlerdir[160].

Kimura ve ark. yapmış oldukları çalışma sonrası yayınladıkları raporda, maternal ve umbilikal kord serumunda yükselen IL-8 seviyelerinin koryoamniyotik değerlendirilmede, diğer klinik markerlere ve sitokinlere göre oldukça sensitif ve spesifik olduğunu buldular[161].

Ama ne yazık ki; amniyosentezin invaziv bir işlem olması, uterin aktiviteye ve membranların yol açabilmesi nedeniyle amniyotik sıvıda sitokin ölçümünün yaygın klinik kullanımı sınırlıdır. Robert ve ark; Amniyon sıvısında bakteri saptanması veya sitokin ölçülmesi ve PTL semptomu olan kadınlarda bile amniyosentezin gebelik sonuçlarını iyileştirdiğinin açık olmadığını söylemişlerdir. Bu yüzden; daha basit ve daha az invaziv sitokin ölçüm metodu asemptomatik IU enfeksiyonun tanımlanması için daha uygundur[136].

Bu şekilde; preterm travaydaki gebelerde, asemptomatik IU enfeksiyonun saptanması için sitokinlerin daha kolay ve daha az invaziv şekilde maternal serumda ölçülmesi testin klinikte yaygın olarak kullanılmasını sağlayacaktır.

Bu ölçümlerden biri maternal serumda IL-8 ve IL-6 konsantrasyonu, m-CRP konsantrasyonu, WBC konsantrasyonu yapılan çalışmalarda preterm travaydaki gebelerde, kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Klinik olarak enfeksiyon belirtisi olmayıp histolojik olarak koryoamniyonitisi, servikal enfeksiyonu olan hastaların maternal serum IL-8, m-CRP ve WBC seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Bu nedenle; son yıllarda birçok çalışmada serviko-vaginal sıvıda pro-inflamatuar sitokin (IL-8, IL-6,... gibi) ölçümü yapmıştır, daha az girişimsel ve daha güvenli olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek servikal sitokin seviyeleri enfeksiyonla ilişkili PTB'un indirek göstergesidir[138]. Klinik olarak lokal enfeksiyona karşı artmış sitokin cevabı PTB'u hızlandırmaktadır.

Jacobsson ve ark. koryoamniyotik membranlarında bakteri saptanan <34 hafta PTL olan 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hem serviko-vaginal sıvılarında hem de amniyon sıvısında IL-8 ve IL-6'nın yükselmiş olduğunu belirlediler[162].

Rose-Marie ve ark. 91 PTL hastasının servikal sıvıdaki IL-8'in düzeyini araştırdılar ve

IAI, MIAC olan ve ≤ 7 günden önce doğum yapan < 34 haftadan önceki hastalarda servikal IL-8 düzeyini anlamlı yüksek bulunmuşlardır[93]. Hitti ve ark. servikal ve MIAC arasındaki ilişkiyi bu bulguları destekleyici sonuçlara ulaşımlardır.

Kalinca ve ark; Alt genital yol enfeksiyonu olan kadınlarda serviko-vaginal sıvıda sitokin seviyelerinin artmasının PTB'u tahmin etmede faydalı olduğunu öne sürmüşlerdir[163].

Bununla birlikte Robert ve ark; BV için kullanılan serviko-vaginal testlerin IU enfeksiyonu öngörmeye yaygın olarak kullanılmaz olduğunu ileri sürmüşlerdir[138].

Servikal IL-8 enfeksiyon ve inflamasyonla ilişkisi olmayan PTB'lerde de yüksektir(servikal ripenningi artırarak). Örneğin; invitro enfeksiyon stimülasyonu olmadan plasenta kaynaklı trofoblast ve endometrial stromal hücrelerden IL-8 üretilmektedir(örneğin: ikiz gebeler, polihidroamniyozda over distansiyona cevaben).

Törnblom ve ark; klinik enfeksiyon belirtileri olmayan 50 hastada yaptıkları çalışmada servikal sıvıda IL-8, IL-6, düzeylerinin non-enfeksiyöz preterm servikal ripenning de mediatör olduğunu ileri sürmüşlerdir[164].

Wennerholm ve ark; 121 ikiz gebe hastanın serviko-vaginal sıvılarında IL-1, IL-6 ve IL-8 çalışmışlar ve IL-8 yüksek konsantrasyonlarının servikal ripenning ile ilişkili olduğunun ve düşük olan hastalara göre bu hastaların daha erken doğum yaptıklarını saptamışlardır[165].

Kendall ve ark; aşırı uterus gerilmesine bağlı maternal serumda IL-8 düzeyinin arttığını bildirmişlerdir[166].

Klinik olarak ortaya çıkmadan önce PTL'in belirlenmesi için kullanılacak test, hızlı, basit, non-invaziv ve güvenilir olmalıdır[135]. Fakat, serviko-vaginal sıvıda sitokin ölçümü için gerekli spekulum muayenesi pek çok hasta tarafından kabul görmemektedir ve sitokinlerin; servikte kolonize olan mikroorganizmalardan ve materyalin alınma şeklinden etkilendiği gözlenmiştir.

Amniyotik sıvının ve kord kanının klinik kullanımı sınırlıdır, çünkü amniyosentez ve kordosentez invazif işlemlerdir. Sirkülasyondaki inflamatuvar markerlerin ölçümü yüksek PTB riski olan kadınların saptanmasında alternatif bir metottur[151]. Kimura ve ark; koryoamniyotik hastalarda, maternal serum IL-8 konsantrasyonunun belirgin arttığını

gözlediler ve koryoamniyonitin hızlı prenatal tanısı için non-invaziv metot olarak maternal serum IL-8 ölçümü veya serviko-vaginal sekresyonlarda IL-6 ölçümünün faydalı olabilir sonucuna vardılar[161].

Bu sebeplerden ötürü tek kan alımı ile serumda tüm belirteçlerin bakılabilmesi hasta uyumu açısından bir avantajdır.

Bu çalışmada; kullandığımız biokimyasal testlerden maternal serum IL-8 ve m-CRP klinik olarak üzerinde çalışılmış ve PTL ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan klinik muayene metotları ve ultrasonografi ile serviks ölçümü ise PTL'deki hastaların belirlenmesinde artık klasik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada; tüm hastalara vaginal enfeksiyon varlığı açısından serviko-vaginal kültür alınmıştır. Çünkü enfeksiyon ve PTL arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir ve PTB'ların %40'ından enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Herbest ve C Nilsson SPTL olan kadınlarda yaptıkları çalışmada, serum CRP ve WBC seviyelerinin yükselmesi PTB ile ilişkili olduğunu göstermişler ve gebe popülasyonun %90'ında CRP düzeyi 15 mg/l izlemişlerdir. Yüksek CRP'nin, enfeksiyonu yansıtabileceğini ileri sürmüşlerdir[150].

Mirjana A Bogavac ve Snezana Brkic; 24-36 hafta olan 38 normal gebe ve 36 PTL toplam 74 gebe hasta üzerinde yaptıkları çalışmada maternal serum IL-8 marker düzeyini kontrol hastalarında 5,02+/-4.91 pg/ml ve PTL hastalarında 19,13+/-30.87 pg/ml olarak bulmuşlar ve maternal serum IL-8 düzeylerinin non-invaziv marker olarak PTB hastalarının erken teşhisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir[135].

Nowak ve ark; histolojik ve klinik koryoamniyonitli hastalar arasında anlamlı tokolitik tedaviye direnç olduğunu göstermişlerdir. Tokolitik tedaviye dirençli hastaların maternal serumlarında IL-8, IL-6 ve CRP seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır(Serum IL-8'in bu hastalardaki sensitivitesi %87,5, spesifitesi %81,8, pozitif prediktif değeri %77,8 ve negatif prediktif değeri %90'dır. Doğruluğu %84,2'dir. CRP'nin sensitivitesi %75, spesifitesi %81,8, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif predikif değeri %81,8, doğruluğu %78,9 dur). Sonuç olarak maternal serum IL-8, IL-6 ve CRP, PTL olan kadınlarda tokolitik tedavinin etkinliğini tahmin etmede oldukça faydalıdır görüşüne varmışlardır[167].

Gunter Von ve ark; yaptığı bir çalışmada; 25-37 haftalar arası 72 hasta ve 24 sağlıklı gebe alınmış. Hastaneye yatıştan 18 saat içinde maternal serum alınmış ve hemen santrifüj

edilerek dondurulmuştur. PTL veya PPROM olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum IL-6 ve IL-8 seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. IL-8; PTL'de 9,53+/- 15,2 pg/ml, PPROM'da 10,5+/-7,0pg/ml saptanmıştır. Aynı zamanda IL-8 düzeyinin gebelik süresinde kısaltmada daha fazla uyumlu olduğu göstermişlerdir[156].

Shimoya ve ark; 22 koryoamniyonitli ve 81 koryoamniyonit enfeksiyonu olmayan(doğum sonrası patolojik olarak histolojik koryoamniyonit komfirmasyonu yapılan) gebe maternal serumu üzerinde yaptıkları çalışmada; IL-1, IL-6,IL-8 ve eş zamanlı m-CRP ve WBC çalıştırlardır ve histolojik koryoamniyonit olanlarda IL-8'in hem maternal serum hemde umbilikal korda anlamlı düzeyde arttığını izlediler, fakat diğer stokinlerin ve enfeksiyon markerlerinin histolojik koryoamniyoniti olmayan hastalardaki düzeyleri ile aralarında anlamlı fark bulamamışlardır[161].

Bahar ve ark'nın; 77 PTL'de olan, 47 kontrol grubu PTL olan fakat PTB yapmayan ve 19 term doğum yapan hasta üzerinde yapılan çalışmada maternal serum sitokin seviyeleri (TNF-alfa, IL-6, IL-8) ölçülmüştür ve hiçbir grup arasında sitokin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır fakat bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylemişlerdir[168].

Nowack ve ark; 61 gebe; 10'u PTL, 36'u term eylemde, 15'i eylemde olmayan gebe kadın üzerinde yapılan çalışmada; maternal serum IL-6, IL-8 düzeyleri hem PTL hemde term eylemde olan gebelerde anlamlı olarak yüksek, term eylemde;(mean: IL-6: 17.5+/-58pg/ml; IL-8: 14.8+/-21.5pg/ml), PTL'de(IL-6: 23+/-44pg/ml; IL-8: 33.2+/-38.9pg/ml),olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan gebelerin doğum sonrası histolojik koryoamniyonit açısından incelenmiş ve serum IL-8, IL-6, düzeylerinin yüksekliğinin koryoamniyonitle ilişkisi olmadığını göstermişlerdir[169].

Williams ve ark; <20 haftada gebelerin maternal serumdan alınan m-CRP'nin yükselen düzeylerinin PTB ilişki olduğunu izlemişlerdir[170].

Hui Chung ve ark;<34 hafta olan 77 PTL hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; maternal serum CRP'nin PTL de yükseldiğini tespit etmişler, WBC düzeylerinde uzamış PPROM'lu hastalarda yüksek bulmuşlardır[171].

Bizim çalışmamızda; sadece serviko-vaginal enfeksiyonlar açısından testler yapılmıştır, amniyotik sıvının enfeksiyonu açısından inceleme ise amniyosentez gibi bir invaziv girişim gerektirdiğinden, hastaların uyumunu bozabileceği endişesiyle yapılmamıştır.

Çalışmamızda kullandığımız biokimyasal testlerden IL-8, PTB’u öngörme açısından anlamlı bulunmuştur(PTL’de CX kültürü (-) olanlarda $17,96 \pm 12,405$, CX kültürü (+) olanlarda $18,20 \pm 15,428$, iken kontrol grubunda $4,97 \pm 2,856$, $p=0,000$). IL-8; PTL grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olmasının yanında, doğum süresi kısaltıkça maternal serum IL-8 konsantrasyonları yüksek bulunmuştur(<2 gün olanlarda $18,03 \pm 15,38$ 2-7 gün olanlarda $24,5 \pm 19,42$, 8-14 gün olanlarda $20,1 \pm 12,28$, 15-21 gün olanlarda $12,08 \pm 7,37$, >21 gün olanlarda $6,99 \pm 24,70$). Bu veriler IL-8’in bir PTB belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir biokimyasal marker m-CRP erken doğumu öngörme açısından anlamlı bulunmuştur(kontrol grubunda $3,12 \pm 2,077$, PTL grubundaki CX kültürü (-) olan gebelerde $17,79 \pm 13,75$, CX kültürü (+) olan gebelerde $16,17 \pm 14,313$ ($p=0,000$)).

Laham ve ark.[150], IU enfeksiyonun ana kaynağının asendan yolla ilerleyen vaginal enfeksiyonlar olduğu ileri sürülmektedir[172].

Ancak bizim çalışma grubumuzda, enfeksiyonla ilişkili PTB’lerde yükselebileceği öne sürülen IL-8’in, PTL grubunda vaginal enfeksiyon dışı, başka odaklardan kaynaklanan IU enfeksiyon, periodental enfeksiyon, üst solunum yolu ve/veya alt üriner sistem enfeksiyonu olabilir. Ancak amniyotik sıvı enfeksiyonu açısından araştırılmadığı, boğaz ve idrar kültürü alınmadığı için ortaya konamamış olabilir. Bu ikinci destekleyen bir çalışmada kemokin ve pro-inflamatuar sitokin geninin etnik ve ırksal gen mutasyonunun sonucu olabileceğini göstermiştir.

Williams Scott ve ark; Afrikalı Amerikalı’larda ve beyaz kadınlar arasında, preterm eylem ve term AF korelasyonu yapmışlar; Menon ve ark. ile uyumlu olarak beyaz ırkta Afrikalılara göre AF’da IL-8 konsantrasyonunu daha yüksek buldular ve pro-inflamatuar sitokin IL-8’in, diğer sitokinlerden daha fazla anlamlı korelasyonunu gösterdiler[173].

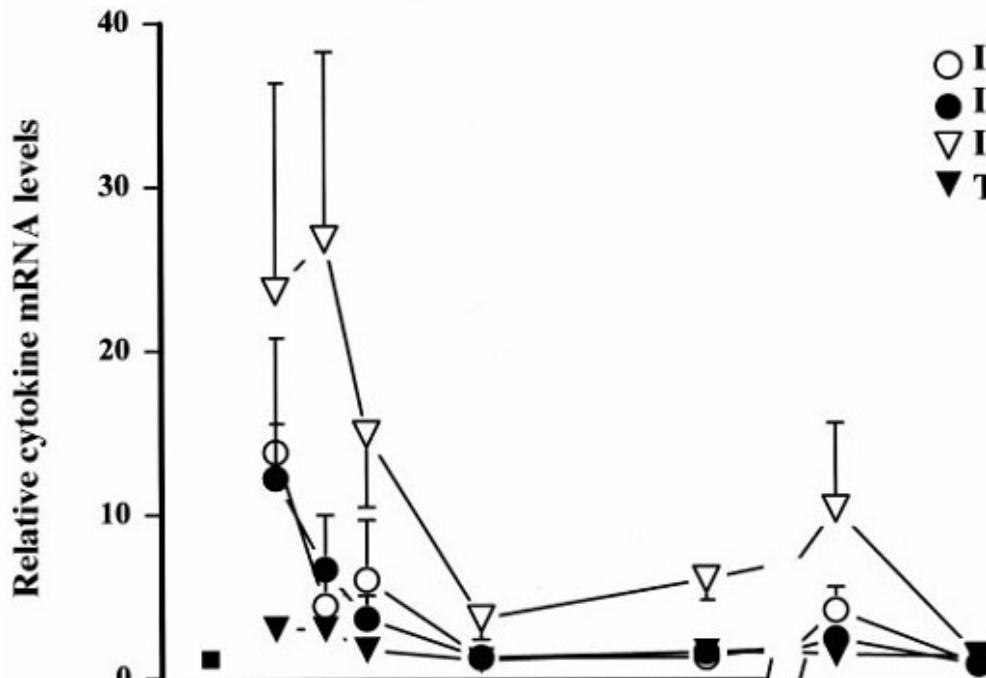
Bizim çalışmamızda; CX kültür pozitifliği ile maternal serum IL-8 konsantrasyonları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda; ROC curve analizi kullanılarak PTB’i önceden tahmin edebilmek için optimal sensitivite ve spesifiteyi veren maternal serum IL-8’in cut-off değeri $10,54 \text{ pg/ml}$ olduğu bulundu. Bu cut-off değere göre maternal serum IL-8’in PTB’i önceden

belirleyebilmesindeki sensitivitesi %70, spesifitesi %81, ve pozitif prediktif değeri %74,69 olarak tespit edildi.

Gunter Von ve ark; yükselmiş serum IL-8 seviyeleri ile eş zamanlı koryoamniyonit rapor edilen hastalar kuvvetli ilişkili bulumuştur. Seinborn ve ark. vaginal ped ile, Romeo ve ark. amniyosentez ile amniyotik sıvı toplamışlar, IAI ve IL-8 arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Buna rağmen; koryoamniyonit olsun yada olmasın PTL hastalar arasında farklı IL-8 seviyesi saptanmamıştır. Bu bilgilere göre; IL-8 konsantrasyonları IAI yükselmektedir ve bu yüzden PTL ve PPROM'lu hastalarda prognostik faktör olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir[156].

Boris ve ark; intraamniyotik endotoksinin koryoamniyonit yapması gerçeğinde yola çıkarak; koyun fetuslara intraamniyotik değişik dozlarda endotoksin vermişlerdir ve doza bağımlı olarak nörofil sayılarının ve diğer inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini lokal olarak kord kanında ve sistemik olarak serumda bakılmışlardır. Düşük endotoksin dozlarının bile koryoamniyoniti indüklediğini göstermişlerdir. Endotoksine karşı oluşan sistemik inflamatuvar süreci 5., 24., 72. saat ve 7 gün sonrasına bakarak incelemişlerdir. Amniyotik sıvıda üretilen pro-inflamatuvar sitokinlerin(IL-6, IL-8, TNF-alfa ve IL-1) m-RNA'sı 5. saatte gösterilmiştir. 24-72 saat içinde yaklaşık 40 kat arttığı gözlenmiş ve sadece IL-8 ve IL-1 m-RNA'larının 7 gün boyuca saptamışlardır ve ilk düzeye göre 35 kat yüksek olduğunu gözlemişlerdir[174].



Şekil-19:Endotoksin verilmesi sonrası sitokinlerin yükselme zamanını

Yaptığımız çalışmada; olgular örnek alma ve doğuma kadar geçen zaman aralığı yönünden, <2 gün, 2-7 gün, 8-14 gün, 15-21 gün, >21 gün şeklinde 5(beş) gruba ayrılarak incelenmiştir. Serum IL-8 düzeyinin ve m-CRP yüksek olan hastalarda doğum intervalinin kısaldığı bulunmuştur.

PTB belirleyicisi olarak sitokinlerin amniyon sıvısında, maternal serumda ve serviko-vaginal sekresyonlarda araştırılan parametreler arasında son zamanlarda dikkati çekmektedir. IL-8 ölçümü, olguların yönetiminde yardımcı olabilecek bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Asemptomatik IU enfeksiyonu olan PTL'li hastaları ve PTB açısından en fazla risk altında olanları saptayabilmek klinik açıdan son derece önemlidir. Enfekte olmamış ve PTB açısından düşük risk altındaki hastaları ekarte etmek, PTL'nin tedavisi ile ilgili araştırmaların çalışma dizaynını değiştirecektir ve düzelterektir.

Bizim çalışmamızı destekleyen daha fazla kanıtlar ortaya çıkarsa, maternal serum IL-8'in IU preterm doğum tehdidinin hızlı, güvenilir ve daha az invaziv bir belirteci olacağı düşünülebilir.

Bu çalışmanın sonuçları öyle olduğunu gösterse de maternal serum IL-8'in ve m-CRP'nin PTB'in ve enfeksiyonun bağımsız bir belirteci olduğu kesin değildir. Ayrıca serum IL-8'le ilgili çalışmalar, PTB tehdidine öncülük eden inflamatuvar süreçlerin rolü hakkındaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır. Normal ve anormal seviye aralıklarını doğru olarak belirlemek için büyük hasta grupları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

SONUÇ

IU enfeksiyonu olsun ya da olmasın PTB doğan bebekler, prematüriteye bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk altında olduklarından PTB'un ve etyolojisinin erken saptanması arzu edilir. Çeşitli çalışmalar; PTB'de subklinik IU enfeksiyonun önemli rol oynadığını kanıtlamaktadır. Koryoamniyonitin klinik bulguları geç ortaya çıkar ve her hastada da ortaya çıkmayabilir. Doğru tanı için amniyosentezle amniyotik sıvının mikrobiyolojik ve biokimyasal analizi gerektirmektedir. Ama hem amniyon sıvı kültür sonuçları geç elde edilmekte hem de amniyosentezin invaziv bir teknik olması sebebiyle IU enfeksiyonunun non-invaziv ve hızlı bir şekilde tespit edecek alternatif metotlara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma; IU enfeksiyona bağlı PTL'de maternal serum IL-8 konsantrasyonunun PTB'ü öngörme değerini saptamak için yapıldı. Maternal serum IL-8 konsantrasyonları açısından çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak fark saptandı. PTL grubunda maternal serum IL-8 düzeyi daha yüksekti. Maternal serum IL-8 konsantrasyonu yüksek olan hastalarda doğum süresi kısalmış olduğu bulundu. Sonuç olarak preterm doğum tehdidinde 10,54 pg/ml üzerindeki maternal serum IL-8 düzeyinin PTB'ü öngörmede sensitivite %70, spesifite %81, (+) prediktif değer %85, ve tanısal doğruluk değeri %74,69 olan bir belirteç olduğu sonucuna vardık.

Maternal serum m-CRP konsantrasyonları açısından çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak fark saptandı. Maternal serum m-CRP konsantrasyonu yüksek olan hastalarda doğum süresi kısalmış olduğu bulundu. Sonuç olarak preterm doğum tehdidinde 7,19 mg/l üzerindeki maternal serum IL-8 düzeyinin PTB'ü öngörmede sensitivite %76,4 spesifite %78,12 (+) prediktif değer %84, ve tanısal doğruluk değeri %67 olan bir belirteç olduğu sonucuna vardık.

Sonuç olarak maternal serum IL-8+m-CRP'nin birlikte kullanılması ile PTB'ü öngörmedeki (+) prediktif değerinin =%75,9 olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR:

1. WHO. World Health Report: Making Every Mother and Child Count. Geneva: **2005**.
2. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Neonatal Survival Steering Team. Four million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet* **2005**; 365: 891-900.
3. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, et al. Annual summary of vital statistics. 2003, *Pediatrics* **2005**;115: 619-34.
4. Goldenberg RL, Rouse DJ. The prevention of premature birth. *N Engl J Med* **1998**; 339: 313-40.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. WHO systematic review on maternal mortality and morbidity: the global burden of preterm birth. *Bull World Health Org* 2009 available online, september 25, **2009**.
6. Arias E, Mac Dorman MF, Strobino DM, et al. Annual summary of vital statistics, 2002. *Pediatrics* **2003**; 112: 1215.
7. Fiscella K. Racial disparities in preterm births. *Public Health Rep* **1996**; 111:104.
8. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, et al. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups, *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 174: 1618.
9. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* **1985**; 312:82-90.
10. Dalziel RD. Antenatal corticosteroids for acceleration of fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Systematic Reviews* **2009**.
11. Darmstadt GL, Bhutta ZA, Cousens S, Adam T, Walker N, de Bernis L, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. Neonatal survival 2: evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* **2005**; 365: 977-88.
12. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, et al. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2006**; 195: 792-6.
13. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* **2007**; 109: 309-13.
14. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, et al. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2007**;92: F11-4.

15. Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK, Secular trends in socioeconomic status and the implications for preterm birth. *Pediatrics Perinat Epidemiol* **2006**; 20: 182-7.
16. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* **2006**; 62: 491-8.
17. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* **2003**;327: 313-18.
18. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index(BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2005**; 192: 882-6.
19. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, et al. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* **1992**; 56: 365-70.
20. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty- five weeks gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal medicine units Network. *Am J Obstet Gynecol* **1996**; 175: 1286-92.
21. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* **2004**; 6: S125-40.
22. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* **1983**; 74: 14-22.
23. Cottch MF, Pastorek JG, Nurgent RP, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. *Sex Transm Dis* **1997**; 156: 824-33.
24. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin. Perinatol* **2005**; 32: 523-59.
25. Goldenberg RL, Haulth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* **2000**; 342: 1500-7.
26. Beksaç MS, Demir N, Koç A. Gelişen O Erken Doğum Maternal, Fetal Tıp ve

Perinatoloji ÇG. (e.d.)/ in: OBSTETRİK; Maternal, Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, **2001**: 1149-1155

27. Ricciotti HA, Chen K, Sachs BP. The role of obstetrical medical technology in preventing low birth weight. In: Behrman R, ed. The future of children: low birth weight. Los Altos, CA: Center for the future of children, **1995**; 5: 78.
28. Silver RK, Helfand BT, Russell TL, et al. Multifetal reduction increases the risk of preterm delivery and fetal growth restriction in twins: a case-control study. *Fertil Steril* **1997**; 67: 30.
29. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Sem Perinatol* **2009**; 33: 300-7.
30. Word RA, Li X-H, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Seminars Repro Med* **2007**; 25: 69-79.
31. Leppert PC, Yeh SY, Keller S, Cerreta J, Mandl I. Decreased elastic fibers and desmosine content in incompetent cervix. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1134-9.
32. Edwards CD. Infectious complications of cervical cerclage. *Am J Obstet. Gynecol* **1981**; 141:1065–1069.
33. Golberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romeo R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* **2008**; 371: 75-84.
34. Raju TNK. Epidemiology of late(near-term) preterm births. *Clin Perinatol* **2006**; 33: 751-63.
35. Germain AM, Carvajal J, Sanchez M, Valenzuela GJ, Tsunekawa H, Chuaqui B. Preterm labor: placental pathology and clinical correlation. *Obstet Gynecol* **1999**; 94: 284-9.
36. Challis JR, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Ann NY Acad Sci* **2001**; 943: 225-34.
37. McLean M, Bisits A, Davie J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* **1995**; 1: 460-3.
38. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med* **1996**; 24: 243-51.

39. Olson DM. The role of prostaglandins in the initiation of parturition. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* **2003**; 17: 717-30.
40. Zakar T, Hirst JJ, Mijovic JE, Olson DM. Glucocorticoids stimulate the expression of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in amnion cells. *Endocrinology* **1995**; 136: 1610- 9.
41. Yoshida M, Sagawa N, et al. Prostaglandin-F(2 alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol Hum Reprod* **2002**; 8: 681-7.
42. Locksmith G, Duff P. Infectin, antibiotics and preterm delivery. *Semin Perinatol* **2001**; 25: 295-309.
43. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romeo R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* **1995**; 173: 606-12.
44. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *Br J Obstet Gynecol* **2000**; 107: 375-81.
45. Kim YM, Romeo R, Chaiworapongsa T, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* **2004**;191: 1346-55.
46. Arechavaleta-Velasco F, Ogando D, Parry S, Vadillo-Ortega F. Production of matrix MMP-9 in lipopolysaccharide-stimulated human amnion occurs through an autocrine and paracrine proinflammatory cytokine-dependent system. *Biol Reprod* **2002**; 67: 1952-8.
47. Lockwood CJ, Arcuri F, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulate interleukin-8 expression in third trimester decidual cells: implications for the genesis of chorioamnionitis. *Am J Pathol* **2006**; 169: 1294-302.
48. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural S, Strauss III JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 190: 1504-8.

49. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 163: 130-7.
50. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* **2002**; 11: 11-7.
51. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol* **2005**; 167: 1443-9.
52. Loudon JA, Sooranna SR, Bennet PR, Johnson MR. Mechanical stretch of human uterine smooth muscle cells increases IL-8 mRNA expression and peptide synthesis. *Mol Hum Reprod* **2004**; 10: 895-9.
53. Iams JP, Paraskos J, Landon MB, Teteris JN, Johnson FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* **1994**; 84: 40-46.
54. Nageotte MP, Dorchester W, Porto M. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 76: 1089.
55. Faron G, Boulvain M, Lescrainier JP, et al. A single fetal fibronectin screening test in population at low risk for preterm delivery: an improvement on clinical indicators? *Br J Obstet Gynecol* **1997**; 104: 697.
56. Goldenberg RL, Iams J, Das A, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal, Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. **2000**, 182(3): 636,643
57. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two, step test combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. **2002**, 81(1): 58,63.
58. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 178(5):1035,39
59. Iams JP. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. In: Piktin RM, Scott JR. *Clinical Obstet and Gynecol* **1995**; 38: 675-687.
60. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, et al. Serial salivary estriol to detect an

- increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* **2000**, 96(4): 490-497
61. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician, gynecologists. *Obstet Gynecol.* **2001** Oct; 98 (4): 709-16
 62. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romeo R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* **2008**; 199: 375.
 63. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romeo R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* **2002**; 8: 3-13.
 64. Romeo R, Gonzales R, Sepulveda W, et al. Infection and labor. VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* **1992**; 167: 1086-91.
 65. Romeo R, Shamma F, Avila C, et al. Infection and labor. VI. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in twin gestations with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 163: 757-61.
 66. Relman DA. The search for unrecognized pathogens. *Science* **1999**; 284: 1308-10.
 67. DiGiulio DB, Romeo R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE* **2008**; 3: e3056.
 68. Yoon BH, Romeo R, Kim M, et al. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. *Am J Obstet Gynecol* **2000**; 183: 1130-7.
 69. Yoon BH, Romeo R, Lim JH, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* **2003**; 189: 919-24.
 70. Cassell GH, Davis RO, Waites KB, et al. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation.: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis* **1983**; 10: 294-302.
 71. Horowitz S, Mazor M, Romeo R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* in the midtrimester of pregnancy. *J Reprod Med* **1995**; 40: 375-9.

72. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infection Dis* **2003**; 187: 518-21.
73. Nguyen DP, Gerber S, Hohfeld P, Sandrine G, Witkin SS. *Mycoplasma hominis* in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. *J Perinat Med* **2004**; 32: 323-6.
74. Markenson GR, Adams LA, Hoffman DE, Reece MT. Prevalence of mycoplasma bacteria in amniotic fluid at the time of genetic amniocentesis using the polymerase chain reaction. *J Reprod Med* **2003**; 48: 775-9.
75. Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in mid-trimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 191: 1382-6.
76. Elovitz MA, Mrinalini C. Animal models of preterm birth. *Trends Endocrinol. Metab* **2004**; 15: 479-87.
77. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* **2004**; 104: 777-83.
78. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* **2006**; 107: 29-36.
79. Gomez R, Ghezzi F, Romeo R, Munoz H, Tolosa JE, Rojas I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol* **1995**; 22: 281-342.
80. Smail F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* **2001**; CD000490.
81. Carroll SG, Papaionanou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynecol* **1996**; 103: 54-9.
82. Romeo R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 179: 186-93.
83. Gomez R, Romeo R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 179: 194-202.

84. Yoon BH, Romeo R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 181: 773-9.
85. Yoon BH, Romeo R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* **2000**; 182: 675-81.
86. Romeo R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1; a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* **1989**; 160: 1117-23.
87. Hanna N, Bonifacio L, Weinberger B, et al. Evidence for interleukin-10 mediated inhibition of cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin production in preterm human placenta. *Am J Reprod Immunol* **2006**; 55: 19-27.
88. Romeo R, Yoon BH, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 169: 805-16.
89. Romeo R, Yoon BH, Mazor M, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 169: 839-51.
90. Shim SS, Romeo R, Hong JS, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 191: 1339-45.
91. Maymon E, Romeo R, Chaiworapongsa T, et al. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* **2001**; 185: 1149-55.
92. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* **1995**; 38: 675.
93. Rose-Marie H, Inger B, Ulla BW, Henrik H, Bo J. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* **2005**; 84: 551-557.
94. Bo J, Inger MB, Henrik H. Interleukin-6 and Interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. *BJOG*.

- 2005; 112: 719-724.
95. Iams JP. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. Clin Obstet and Gynecol **1995**; 38: 675-687.
 96. İliçin, Ünal, Biberoğlu, Akalın, Süleymanlar. Temel iç Hastalıkları. **1996**; 2: 1910.
 97. Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, Vvener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor, Association with elevated C-reactive protein levels. Obstet. Gynecol. **1993**; 82: 509-14.
 98. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, hite blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature ruprure of membranes. Obstet. Gynecol. **1996**; 88: 1034-40.
 99. VVatts OH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. Obstet. Gynecol. **1991**; 77: 176-180.
 100. Watts OH, Krohn MA, Hillier SL, VVener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labor, Association with elevated C-reactive protein levels. Am J Obstet Gynecol **1993**;82: 509-14.
 101. Coleman M.A.G, Jeffrey A. Keelan at all. Predicting preterm delivery comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1 β , IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and servical dilatation. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology. **2001**;154-158.
 101. Lars-Olof H, MD. CRP versus ESR, WBC and differential count. Axis-Shield Poc. **2009**; 206-209.
 102. Lencki SO, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol. **1994**; 170: 1345-51.
 103. Herbest A, Nilsson C.Diagnoz of early preterm labor. **2006**; 221-258.
 104. Goldenberg RL, Brian MM, Miodovnik M, Thurnau GR, Meis PJ, Moawad A, Paul RH, Battoms SF, Das A, Roberts JM, Mcneilis D, Tamura T: Plasma ferritin, premature rupture of membranes, and pregnancy outcome. Am J Of Obstet Gynecol.**1998**;179: 1599-604.
 105. Goldenberg RL, Tamura T, Dubard M, Johnston KE, Copper RL, Neggers Y. Plasma ferritin and pregnancy outcome. Am J Of Obstet Gynecol **1996**; 175: 1356-9.

106. Scholl TO. High third trimester ferritin concentration: Association with very preterm delivery, infection and maternal nutritional status. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 92: 162-6.
107. Vermillion ST. et al. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment?. *Am J Obstet Gynecol.* **2001**; 97: 491-3.
108. Leylek OA, Songur S, Erselkan T, Çetin A. Cervicalvaginal washing prolactin assay in prediction of preterm delivery. In *J Obstet Gynecol.***1997**;59: 7-12.
109. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al. Value of cervical phosphrylated insulin like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.***2004**, 49: 368-372.
110. Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA, Grant SS, Trawick DC, Estle LC. Prediction of pregnancy outcome with single versus serial maternal serum alpha-fetoprotein tests. *Am J Obstet Gynecol.* **1992**; 167: 1529-33.
111. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, Elias S. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol.* **1995**; 173: 1742-8.
112. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6 and C-reactive protein are useful in establishing prognostic subcategories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* **1995**; 173: 1258-62.
113. Iams JD, Romeo R, Creasy RK. PTL and birth. In Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Loockwood CJ, Moore TR, eds. *Maternal Fetal Medicine*. Philladelphia: Saunders. **2009**;545-82.
114. Iams JD, Romeo R. Preterm birth. In Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. Philladelphia: Churchill Livingstone **2007**; 668-712.
115. Berghella V, Ness A, Bega G, Berghella m. Cervical sonography in women with symptoms of PTL. *Obstet Gynecol Clin N Am* **2005**; 32: 383-96.
116. Fazeli A, Bruce C, Anumba DO. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Human Reprod* **2005**; 20: 1372-8.
117. Abrahams VM, Bole-Aldo P, Kim YM, et al. Divergent trophoblast responses to bacterial products mediated by TLRs. *J Immunol* **2004**; 173: 4286-96.

118. Gelişen O. Erken Doğum. Maternal, Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. in: OBSTETRİK; Maternal, Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medikal Network, **2001**: 1149-1155.
119. Şener T, Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Preterm Eylem ve Doğum. in: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. **1996**; 1465-1480.
120. King JF. Tocolysis and preterm labour. Curr Opin Obstet Gynecol. **2004**; 16: 459-463.
121. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the Management of Preterm Labor. Seminars in perinatology. **2001**; 25: 223-235.
122. Von der Pool B.A. Preterm labor: Diagnosis and treatment. American Family Physician. **1998**; 57: 2457-64.
123. Anotayanonth S, Suhedar N, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. **2004**; 18: CD004352.
124. Graeme N, Smith, What are the realistic expectations of tocolytics? BJOG **2003**; 110: 103-106.
125. Chiswick M. Antenatal TRH. Lancet **1995**; 345: 872-3.
126. Mastrobattista JM. Therapeutic Agents in preterm labour steroids: clinical obstetrics and gynecology. 43: 802-8.
127. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol. **1995**; 173: 322-35.
128. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement **1994**; 12: 1-18.
129. Sinclair J. Discussion of Crowley's meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroids for prevention of respiratory distress syndrome. In: Report of the Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. 1994; harbor, 1994; Bethesda, Md. National Institutes of Health. **1994**; 95-6; NIH publication. 95:3784.
130. Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. Am fam Physician. **1997**; 56: 1093-6.
131. Weismiller DV. Preterm labor. American Family Physician. **1999**; 59: 593-602.
132. Amy P Murtha, Philip C, Greing CE Jimmerson: Maternal serum IL-6 concentration as

- a marker of impending preterm delivery. *Obstet Gynecol.* **1998**; 4: 161-164.
- 133.** Turhan MÖ, Karabulut A. Maternal serum IL-6 levels in preterm labor. Prediction of admission to delivery interval *J Perinat Med.* **2000**; 8: 133-139.
 - 134.** Bogavac MA, Brkić S. Serum proinflammatory cytokine interleukin-8 as possible infection site marker in preterm deliveries. *J Perinat Med.* **2009**; 37: 707-8.
 - 135.** Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ. Maternal serum IL-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol.* **1997**; 90: 465-469.
 - 136.** Saji F, Samezima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K. Cytokine production in chorioamnionitis. *J Reprod Immunol.* **2000**; 47: 185-96.
 - 137.** Robert L, Goldenberg M.D., John C, Hauth M.D, and Williams Andrews. Intrauterine infection and preterm delivery. **2000**; 20: 1500-5.
 - 138.** Hanger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 163: 130-137.
 - 139.** Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: Final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* **2003**; 52: 1-113.
 - 140.** R-M Holst, B Jacobsson, H. Hagberg and U-B. Wennerholm. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. **2006**; 28: 768-774.
 - 141.** Gilles G, Françoise M, Thomas S, Pierre H.J, Dominique C, Gerard B, François G. Prediction of clinical infection in women with preterm labour with intact membranes: A score based on ultrasonographic, clinical and biological markers **2009**; 145: 36-40.
 - 142.** Najati N, Rafeey M, Melekian T. Comparison of umbilical cord interleukin-8 in low birth weight infants with premature rupture of membranes and intact membranes *Pak J Biol Sci.* **2009**; 12: 1094-7.
 - 143.** Macones GA, Parry S, Ekouy M, et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: Preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2004**; 190: 1504-1508.
 - 144.** Paternoster DM, Stella A, Gerace P, Manganello F, Plebani M, Snijders D, Nicolini U. Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. *Int J Gynaecol*

Obstet. **2002**; 79: 123-9.

145. Reinaldo F, David G, Andrew E, Kirit P, Pravin B.S, Nergesh T. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes **2005**; 18: 241-247.
146. Jaroslaw K, Pawel K, Wojciech S, Malgorzata W, Ewa B.B. The association between maternal cervicovaginal proinflammatory cytokines concentrations during pregnancy and subsequent early-onset neonatal infection **2006**; 34: 371-377.
147. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* **1993**; 169: 1035-44.
148. Iams JD, Stilson R, Johnson FF, et al. Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* **1990**; 162: 486.
149. A Herbest, C Nilsson. Diagnoz of early preterm labor **2006**; 113: 60-67.
150. Waranuch P, Matthew W. Gillman, Kaumudi J. Joshipura, Paige L. Williams, Chester W, Douglass and Janet W, Rich-Edwards I. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery, **2005**; 12:
151. Gtite B.H, Poul T, Bernard J and Leiv B. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? **2002**; 81: 424-429.
152. Nowak M, Oszukowski P, Szpakowski M, Malinowski A, Maciolek B. Intrauterine infections. The role CRP, WBC and ESR rate in pregnant women in the detection of intrauterine infection after preliminary rupture of membranes. **1998**; 69: 615-22.
153. Human neutrophils synthesize IL-8' in an IgE-mediated activation Javier Monteseiri'n, Pedro Chaco 'n, Antonio Vega, Rajaa El Bekay, Moise ' s Alvare Gonzalo Alba, Manuel Conde, Juan Jime ' nez, Juan A. Asturias, Alberto Marti'nez, Jose ' Conde, Elizabeth Pintado, Francisco J. Bedoya, and Francisco Sobrino. *Journal of Leukocyte Biology* **2004**; 76.
154. Suhas G. Kallapur, Timothy J. M. Moss, Richard L. Auten, Jr. Ilias Nitsos, J. Jane Pillow, Boris W. Kramer, Dean Y. Maeda, John P. Newnham, Machiko Ikegami, and Alan H. Jobe. IL-8 signaling does not mediate intra-amniotic LPS-induced inflammation and maturation in preterm fetal lamb lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L512–L519, **2009**. First published July 2, 2009; doi:10.1152/ajplung.00105.2009.

155. Gunter V.M, Eva-Maria G, Stefanie S, Susanne H, Sibylle L, Michael A, Manfred K. Predictive value of serum IL-6 ve IL-8 levels in preterm labor ar rupture of the membranes **2000**; 79: 667-672.
156. American College of Obstetricians and Gynecologists: Assesment of Risk Factors for Preterm Birth.Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists.ACOG Practice Bulletin no.31, **2001**
157. Ida V, Poul T, Allison C, Puk S, Niels U. Biomarkers for the prediction of spontaneous preterm delivery **2005**;84: 516-525.
158. Witt A, Berger A, Gruber CJ, Petricevic L, Apfalter P, Husslein P. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. J Perinat Med. **2005**; 33: 22-6
159. Matoba, MDa,b, Yunxian Yu, MD, PhDac, Karen Mestan, MDa,b, Colleen Pearson, BAd, Katherin Ortiz, BAd, Nicolas Porta, MDa,Poul Thorsen, MD, PhDc, Kristin Skogstrand, MScf, David M. Hougaard, MD, DScf, Barry Zuckerman, MDd, XiaobinWang, MD. Differential Patterns of 27 Cord Blood Immune Biomarkers Across Gestational AgeNana **2011**;13: pediatrics.org
160. Shimoya K, Matsuzaki N, Taniguchi T, Okada T, Saji F, Murata Y. Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term. Int J Gynaecol Obstet. **1997**; 57: 153-9.
161. Bo J, Inger M.B, Henrik H. Interleuin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: realtionship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. **2005**;112: 719-724.
162. Klalinca J, Wasiela M, Brzezinska B.E. Impact of threatened preterm labor and lower genital tract biocenosis on the concentrations of selected proinflammatory cytokines in cervicovaginal fluid of pregnant women **2003**; 74: 1118-25.
163. Törnblom SA, Klimaviciute A, Byström B, Chromek M, Brauner A, Ekman-Ordeberg G Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. Reprod Biol Endocrinol. **2005**; 25: 3-39.
164. Wennerholm UB, Holm B, Mattsby-Baltzer I, Nielsen T, Platz-Christensen JJ, Sundell G, Hagberg H.Interleukin-1alpha,interleukin-6 and interleukin-8in cervico/vaginal secretion for screening of preterm birth in twin gestation. Acta Obstet Gynecol Scand.

1998; 77: 508-14

165. C.E. Kendal-Wrighta, D. Hubbard a, J. Gowin-Brown a, G.D. Bryant-Greenwood Stretch and inflammation-induced Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) and Interleukin-8 in amniotic epithelial cells Placenta Placenta 31 (2010) 665e674.
166. Nowak M, Oszukowski P, Pieta A, Szpakowski M, Malafiej E, Mlinowski A, Wierzbička E, Drzazga W. The use of maternal serum cytokines in predicting of the efficacy of tocolytic therapy in case of the threat of preterm labor 1998; 69: 997-1002.
167. Bahar AM, Ghalib HW, Moosa RA, Zaki ZM, Thomas C, Nabri OA. Maternal serum interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82: 543-9.
168. Nowak M, Oszukowski P, Jaczewski B, Małafiej E, Wierzbička E, Czichos E, Wilczyński JR, Szpakowski M. Maternal serum cytokines in labor, pregnancy and chorioamnionitis. Ginekol Pol. 2001; 72: 1158-62.
169. Vitool Lohsoonthorn, MDMS1,2, Chunfang Qiu, MD, and Michelle A. Williams S. Maternal Serum C-Reactive Protein Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Preterm Delivery 2007; 40: 330–335.
170. Hui-Chung Wu1, Chung-Min Shen2, Yih-Yiing Wu3, Yeong-Seng Yuh4, Ka-Em Kua2 Subclinical Histologic Chorioamnionitis and Related Clinical and Laboratory Parameters in Preterm Deliveries; Pediatr Neonatol 2009;50: 217–221.
171. Jotterand AP, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y. Predictive value of cervical vaginal prolactin in the evaluation of preterm labor risk. J Gynecol Biol Reprod 1997; 26:95-9.
172. Digna V, Stephen .F, Nicola M, Todd E, Salvatore L, Scott W, Ramkumar M. Pattern of cytokine profiles differ with pregnancy outcome and ethnicity 2008; 23: 1902-9.
173. Boris W. Kramer, Timothy J. Moss, Karene. Willet, John P. Newnham, Peter D. Sly, Suhas G. Kallapur, Machiko Ikegami, And Alan H. Jobe Dose and Time Response after Intraamniotic Endotoxin in Preterm Lambs Am J Respir Crit Care Med 2001;164: 982–988.
174. Min-A Kim, Byung Seok Lee, Yong-Won Park and Kyung Seo. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour Eur J Clin Invest 2011.
175. P’ovoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Medicine

2002; 28: 235-43).



EK-1:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Preterm eylemi başlatan etkenler kesin olarak bilinmesede enfeksiyonun rahim sancılarının başlatmakta önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Bu sonuçlar ışığında erken enfeksiyonun tespiti için IL-8'in erken enfeksiyon markerı olarak kullanılması amaçlanmakta.

Çalışmamızda sizden bir kez kan alınacaktır. Yapılan çalışmada ilaç kullanılmayacaktır. Çalışmanın siz ve gebeliğinize hiçbir etkisi yoktur. Yapılan tetkik sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz.

Araştırmaya gönüllü olarak katıldığınızın beyanı gerekmektedir. Gönüllü olarak katıldığınız bu çalışmadan mazeret göstermeden, istediğiniz zaman ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu kağıdı imzalamakla yasal hakkınızdan vazgeçmiyorsunuz.

Açıklamaları yapan ve onam alma işlemini gerçekleştiren araştırmacının Adı, soyadı imzası:

Yukarıda araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren yazıyı okudum. Çalışma hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı, Soyadı, İmzası:

EK-2:

PRETERM EYLEM MATERNAL KANDA IL-8 DÜZEYİ ÇALIŞMA FORMU

Adı-Soyadı:

Arşiv no:

Telefon:

Yaş:

G:

P:

A:

D&C:

Kilo:

Boy:

SAT gebelik haftası:

USG gebelik hf:

Amniotik index:

Yatış Tanısı : Preterm eylem:

Yatış Vaginal muayenesi:

Doğum eylemi için geçen süre:

Maternal Kanda:

IL-8 :

M-Crp:

Sedim:

Beyaz Küre :

Maternal:

Ateş:

Tansiyon:

Nabız:

Maternal:

Tit:

Tedavi:

Sedasyon-Hidrasyon:

Nidilat tokolizi:

Antibiyotik :

Celeston: