

TC  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PRETERM EYLEMDE MATERNAL SERUM İNTERLÖKİN-6  
SEVİYESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. YÜKSEL İŞİK

TEZ DANIŞMANI  
YRD.DOÇ.DR. HANDAN ÇELİK

SAMSUN 2012



## ÖNSÖZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde, beni gerek bilgi gerekse beceri anlamında geliştiren ve ayrıca hasta hekim ilişkisi konusunda gelişmemi sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Y. Tayfun ALPER ve Anabilim Dalında görevli tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tezimi hazırlarken, her aşamada fikrini aldığım, bana karşı sonsuz bir ilgi, destek ve sabır gösteren, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd. Doç. Dr. Handan ÇELİK 'e teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken, biyokimyasal analiz ve ELİZA konusunda yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalından Yrd.Doç.Dr. Bahattin AVCI hocamıza, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen, İstatistik bölümünden Prof. Dr. Yüksel BEK hocamıza, ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında, verilerin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve yardımcı sağlık personellerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatının baharında, çok talihsizce ve acı biçimde kaybettiğimiz, hatırası kalbimizde hep saklı kalacak, eş kıdemlim, sevgili Dr. Fatih ULUSOY'u bir kez daha hatırlatır, Yüce Allah'tan rahmet dilerim.

Hayatım boyunca hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, her konuda olduğu gibi tezimin hazırlanması konusunda maddi ve manevi yanımda olan başta sevgili anneme, saygıdeğer babama ve tüm aileme teşekkürü borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>I. TABLOLAR</b> .....	1
<b>II. ŞEKİLLER</b> .....	2
<b>III. RESİMLER</b> .....	2
<b>IV. KISALTMALAR</b> .....	3
<b>V. ÖZET</b> .....	5
<b>VI. ABSTRACT</b> .....	7
<b>VII. GİRİŞ</b> .....	9
<b>VIII. GENEL BİLGİLER</b> .....	10
VIII.1. Preterm Eylem Tanımı ve Sıklığı.....	10
VIII.2. Perinatal Mortalite ve Morbidite.....	10
VIII.3. Erken Doğumun Etiyolojisi.....	15
VIII.3.1. Preterm Eylem ile ilişkili rihs faktörleri.....	16
VIII.4. Preterm Eylem Tanısı.....	18
VIII.4.1. Belirtiler.....	19
VIII.4.2. Bulgular.....	19
VIII.4.3. Biyokimyasal Testler.....	20

VIII.5. İnterlökin-6.....	21
VIII.5.1. İnterlökin-6 ‘nın görevleri.....	22
VIII.5.2. İnterlökin-6 ‘nın reseptörleri.....	23
VIII.5.3. İnterlökin-6 ‘nın etkileşimleri.....	24
VIII.5.4. İnterlökin-6 ‘nın hastalıklardaki rolü.....	24
<b>IX. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	
IX.1. Çalışma metodu ve hasta bilgileri.....	25
IX.2. Maternal serum.....	26
IX.3.1. İnterlökin 6 (IL-6) Immunassay.....	29
IX.3.2. İnterlökin 6 (IL-6) seviyesi belirlemede kullanılanlar.....	31
IX.4. İstatistiksel analiz.....	33
<b>X. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>XI. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>XII. SONUÇ.....</b>	<b>46</b>
<b>XIII. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>XIV. HASTA ONAM ÖRNEĞİ.....</b>	<b>55</b>
<b>XV. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ.....</b>	<b>59</b>
<b>XVI. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>60</b>

Tablo 1. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletindeki Bebek mortalite Oranları.....	11
Tablo 2: 1995’de İngilterede 22 ile 25. haftalar arasında Doğup sağ kalan bebeklerin 6- Yıllık sonuçları.....	13
Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun maternal özelliklere göre Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grubunun Preterm eylem ve Habituel abortus öyküsüne göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun maternal serum IL-6 ve Beyaz küre karşılaştırılması.....	38
Tablo 6. Bir Hafta içinde doğum yapan ve yapmayan 2 grubun maternal özelliklere göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 7. Bir Hafta içinde doğum yapan ve yapmayan 2 grubun maternal serum IL-6 ve Beyaz küre karşılaştırılması.....	39

## II. ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin, gebelik haftaları Dağılımı.....	35
Şekil 2. Çalışma ve kontrol grubunun yaş dağılımı.....	36
Şekil 3. Preterm eylemi belirleme açısından IL-6 için ROC eğrisi.....	40

## III. RESİMLER

Resim 1. Standart kan alma yöntemi.....	27
Resim 2. Jouan C4i (Fransa) santrifüj cihazı 1,2.....	28
Resim 3. Profilo automatic derin dondurucu.....	29
Resim 4. DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium.....	30
Resim 5. IL-6-EASIA DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium. ....	30
Resim 6.Eliza Okuyucu Cihazı(TECAN).....	32
Resim 7. Karıştırıcı (NÜVE, SL 350).....	32
Resim 8. Yıkayıcı.....	33

#### IV. KISALTMALAR LİSTESİ

anti-IL-6: Antiinterlökinaltı

CD126: Ayrıştırma kümesi 126 (lökosit yüzey proteini)

CD130: Ayrıştırma kümesi 130 (lökosit yüzey proteini)

CLC: Kardiyotrofin-benzeri sitokin

CNTF: Silier nörotropik faktör

CRL: Baş – Popo mesafesi

CRP: C-Reaktif Protein

CT-1: Kardiyotrofin-1

EMR: Erken membran rüptürü

gp130: Glikoprotein 130

IL-1 alfa: İnterlökin-1 alfa

IL-1 beta: İnterlökin-1 beta

IL-10: İnterlökin-10

IL-11: İnterlökin-11

IL-27: İnterlökin-27

IL-6: İnterlökin-6

IL-6R: İnterlökin-6 reseptörü

IL-6Ralfa: İnterlökin-6 reseptörü alfa

IL-6ST: İnterlökin-6 sinyal aktarıcısı

IL-8: İnterlökin-8

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği



JAKs: Janus kinazlar

KSHV-IL6: Kaposi sarkomu-ilişkili herpesvirüs interlökin 6 benzeri protein

LIF: Lösemi inhibitör faktör

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

OSM: Onkostatin M

PAMPs: Patojen ile ilişkili moneküler paternler

PPROM: Prematür Preterm membran rüptür

sIL-6R: Çözülebilir İnterlökin-6 reseptörü

STATs: Transkripsiyonun Sinyal Aktarıcı ve Aktivatörleri

TLRs: Toll-benzeri reseptörler

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa

USG: Ultrasonografi

## V. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Preterm eylem tanısı alan hastalarda belirgin bir enfeksiyon ( koryoamnionit, vulvovaginit, idrar yolu enfeksiyonu vb.) veya enfeksiyon belirtici olmadığı durumlarda maternal serumda bir biyokimyasal sitokin olan interlökin-6 seviyesindeki değişimi ölçmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 10.07.2011-20.12.2011 Tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran veya servise yatırılan  $\leq 34$ . gebelik haftası veya  $\geq 24$ . gebelik haftası, preterm eylem tanısı almış 22 gebe çalışma grubu olarak seçildi. Aynı tarihler arasında ve çalışma grubundaki gebeler ile aynı gebelik haftasında, 22 gebe kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma ve kontrol grubundaki toplam 44 gebenin gebelik haftaları 24 hafta 4 gün ile 34 hafta 6 gün arasında değişmekteydi. Her iki gruptaki gebelerde belli sistemik hastalık, ilaç veya madde bağımlılığı, enfeksiyon ve fetal anomali bulunmamakta idi. Preterm eylem tanısı 30 dakikada 2 uterin kontraksiyon ile birlikte servikal değişiklik veya fark edilebilir derecede servikal silinme ve dilatasyon gösteren ve/veya pelvik bası, menstruasyon benzeri kramplar, alt sırt ağrısı gibi semptomların olmasıyla konuldu. Tüm gebelerin gebelik haftaları tespit edildikten sonra, aydınlatılmış onamları alındı, pelvik muayeneleri yapıldı, bilgileri kaydedildi ve antekubital bölge venlerinden tam kan örnekleri alındı. Toplanan kan örnekleri enjektörden antikoagülan madde içermeyen kuru tüplere aktarıldı ve pıhtılaşması için bekletildikten sonra santrifüj cihazında 4 derecede 5000 devirde, 5 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı,  $-30^{\circ}\text{C}$  saklandı. Bütün serumlar çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı günde incelendi. Serum örneklerinde, IL-6 düzeyleri laboratuvar koşulunda ticari kit (DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium) kullanılarak solid phase EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) yöntemiyle belirlendi. Enzimatik reaksiyon otomatik mikropate okuyucu ile değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Çalışma üretici firmanın prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Yüksek değerdeki örnekler dilüe edilerek çift çalışıldı.

**Çalışmanın bulguları:** Çalışma ve kontrol grubundaki toplam 44 gebeden, 4'ünde (%9) fetüs makat prezentasyonunda, diğer 40 (% 91) hastada fetüs baş prezentasyonunda idi. Çalışma grubundaki, preterm eylem tanısı almış 22 gebeden, 11'i (% 50) preterm doğumla sonuçlanmış idi. Bu 11 gebenin doğum şekli olarak 8 'i (% 72.2) endikasyonlu sezaryen, 3 'ü (% 27.8) spontan vajinal yolla doğum idi. Preterm eylem tanısı alan gebeler ile ek şikayeti bulunmayan normal sağlıklı gebeler karşılaştırıldı. Her iki grup arasında gravida, gebelik haftası, preterm eylem öyküsü, habitüel abortus öyküsü ve maternal serum IL-6 düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışma grubu ile kontrol grubundaki gebeler maternal kan beyaz küreleri yönünden karşılaştırıldıklarında 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (P: 0.024). Çalışma grubunda 7 gün içinde doğum yapan ve yapmayan olarak iki grup şeklinde yaş, kilo, gravida, gebelik haftası, daha önce habitüel abortus öyküsü olup olmaması, maternal kan beyaz küre ve maternal serum IL-6 düzeyi açılarından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Fakat iki grup arasında Bishops skorunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (P: 0.014).

**Sonuç:** Gerçek preterm eylemi belirlemek açısından maternal serum IL-6 düzeyi ile ilgili mevcut bilgiler enfeksiyon ile ilişkili IL-6 artışını destelemekle birlikte, bu çalışma ile enfeksiyon yokluğunda preterm eylemdeki hastalarda IL-6 artışının olmadığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Preterm eylem, İnterlökin-6, Preterm doğum

## VI. ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to measure changes of interleukin-6 levels, a biochemical cytokine, in maternal serum without a clear infection (chorioamnionitis, vulvovaginitis, urinary tract infection, etc.) or an infection marker in patients with a diagnosis of preterm action.

**Study design:** Twenty two pregnant women who applied to the out-patients' clinic of 19 May University Faculty of Medicine between 10.07.2011 and 20.12.2011 and were diagnosed of preterm action with  $\leq 34$  weeks or  $\geq 24$  weeks gestation were involved in the study group. Twenty two pregnant women who were at the same gestational week and between the same dates with the pregnant women in the study group were selected as the control group. Gestational weeks of 44 pregnant women in the study and control group varied between 24 weeks and 4 days and 34 weeks and 6 days. Pregnant women in both groups didn't have a certain systemic disease, drug or substance addiction, infection and fetal anomaly. Preterm action was diagnosed with the presence of cervical change or pelvic pressure showing noticeable cervical deletion and dilation, menstruation-like cramps and low back pain with 2 uterine contraction in 30 minutes. After detection of gestational weeks of all pregnant women, informed consent was taken, pelvic examination was done, information was recorded and complete blood samples were taken from antecubital veins. Collected blood samples were transferred from syringe to tubes without anticoagulant substance and waited for coagulation, then serum and plasma were separated by centrifugation at 5000 rpm for 5 minutes at 4 °C and they were stored at -30 °C. All serums were examined at the same day in order to avoid the potential differences. In serum samples, IL-6 levels were determined by solid phase EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) technique with a commercial kit (DioSourceEuropa SA, Nivelles, Belgium).

Enzymatic reaction was evaluated by an automated microplate reader. Results were given as pg/ml. Study was performed according to the manufacturer's procedure. Samples with high value were diluted and performed twice.

**Results:** Of 44 pregnant women in the study and control group, 4 (%9) have fetal breech presentation and 40 (%91) have fetal head presentation. In the study group, of 22 pregnant women diagnosed of preterm action, 11 (%50) resulted in preterm labor. Of these 11 pregnant women, 8 (%72.2) were caesarean sections and 3 (%27.8) were vaginal deliveries. Pregnant women diagnosed of preterm action were compared to healthy pregnant women with no complaint. No statistical difference was found between two groups in terms of gravidity, gestational week, preterm delivery history, habitual abortion history and IL-6 levels in maternal serum. When the pregnant women in the study and control group were compared in terms of maternal white blood cells, a significant difference between the groups was found (P :0.024). When two groups were compared in the study group, one gave births during 7 (one week) days and the other not, there was no difference between two groups in terms of age, weight, gravidity, gestational week, habitual action history, maternal white blood cells and IL-6 levels in maternal serum. But, Bishops score was found statistically different between the two groups (P: 0.014)

**Conclusion:** Available information related to IL-6 levels in maternal serum for detection of real preterm action supports the increase associated with infection. In this study, although it was shown that there is no increase in the IL-6 levels without infection, further studies are needed.

**Keywords:** Preterm action, Interleukin-6, preterm labor

## VII. GİRİŞ

Doğum eylemi, fetüs ve plasentanın doğumuna kadar olan koordineli uterin kontraksiyonlarla birlikte servikal silinme ve dilatasyon sürecidir. Preterm veya prematür doğum, çok erken doğan yenidoğanları tanımlamakta kullanılan terimlerdir. Gebelik yaşına göre yenidoğan preterm , term veya postterm olabilir. Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce, matüritesini henüz tamamlamamış bir fetüsün dünyaya gelmesidir. Günümüzde preterm eylemi önlemeye yönelik testler, preterm eylemin patofizyolojisine ve nedenlerine bağlı bilgilere dayanmaktadır.

Preterm eylemin ortaya çıkmasında 4 mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi normal fizyolojik doğum mekanizmaların prematür olarak aktivasyonu, ikincisi uterin aşırı gerim, üçüncüsü inflamasyon, dördüncüsü ise desidual kanamadır. Gebelerin %50 'inde preterm eylem nedeni idiopattiktir (15). Günümüzde preterm eylemin tanısında etiyojisinde bir çok farklı neden olması nedeniyle, bir çok test kullanılmaktadır.

Preterm eyleme yaklaşımda ana amaç irreversibl safhaya ulaşmadan tanının konulması olmalıdır. Preterm eylemde olabilecek bir gebe ile karşılaşıldığında hasta gerçekten preterm eylem midir, preterm eylemin bir nedeni var mıdır, eylemi durdurmak gerekli midir, hasta başka bir merkeze nakledilmeli midir, soruları cevaplanmalıdır. Gerçek erken doğum yapmayacak olan hastaların belirlenmesi, gereksiz tokoliz yapılmasını, buna bağlı ilaç yan etkilerini ve gereksiz hastanede yatış maliyetlerinin azaltılması açısından önemlidir. Gerçek preterm eylemin tespiti ayrıca fetal akciğer matürasyonu için steroid uygulanmasının zamanında yapılmasını, başka bir merkeze nakledilmesi gerekiyorsa, naklin zamanında yapılmasını sağlar

## **VIII. GENEL BİLGİLER**

### **VIII.1. Preterm Eylem Tanımı ve Sıklığı**

Preterm eylem, 20. gebelik haftasından sonra 37.gebelik haftasından önce başlayan doğum eylemi olarak tanımlanır. Boyuta göre bir yeni doğan normal büyümüş ve gebelik yaşına göre uygun (10. ve 90. persentiller arası), fazla büyümüş veya gebelik yaşına göre büyük (90. persentilin üzerinde), küçük boyutta veya gebelik yaşına göre küçük (10. persentilin altında) olabilir. Preterm doğum 37.gebelik haftasından önce doğum olarak tanımlanır. Preterm doğum oranı Amerika Birleşik Devletinde % 12.3 iken, Kanada'da % 7.7 'dir (1).

### **VIII.2. Perinatal Mortalite ve Morbidite**

Termden önce (preterm) doğan bebekler gebelik yaşına göre küçük veya büyük, ancak hala preterm tanımına uymaktadırlar. Düşük doğum ağırlığı 500–2500 gram; çok düşük doğum ağırlığı 500–1500 gr; çok aşırı düşük doğum ağırlığı 500–1000 gr arasındaki doğumları tanımlar. 1960 yılında 1000 gr ağırlığında doğan bir yenidoğanın ölüm riski %95'di. Günümüzde aynı doğum ağırlığında doğan bir yeni doğanın sağ kalım şansı % 95 'dir (2). Bu anlamlı düzelmeye 1970 'lerin başlarında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin yaygın kullanımı yol açmıştır. Termde doğan bebeklerle karşılaştırıldığında çoğunlukla organ sistemlerdeki immatüriteye bağlı olarak, 37. Gebelik haftasından önce doğan bebeklerde çeşitli morbiteler ve mortalite anlamlı ölçüde artmıştır. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletinde 28.384 bebek yaşamının birinci yılında ölmüştür (3) (Tablo1).

	Canlı doğumların Sayısı (%)	Bebek ölümlerinin Sayısı (%)
Toplam bebek Sayısı	4.138.573 (100)	28.384 (100)
Doğumda gebelik yaşı		
<32	83.428 (2)	15.287 (54)
32-33.hafta	65.853 (1.6)	1099 (4)
34-36.hafta	373.663 (9)	1727 (10)
37-41.hafta	3.346.237 (81)	8116 (29)
≥42.hafta	239.850 (6)	637 (2)
Bilinmeyen	29.542 (0.7)	

Tablo 1. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletindeki bebek mortalite oranları



Amerika Birleşik Devletindeki yenidoğan mortalite oranı geçen yüzyıl boyunca belirgin olarak azalsa da, 2000-2005 yılları arasında istatistiksel olarak sabit kalmıştır (3). Preterm doğumların % 71.2 'si 34-36 hafta arasında (geç preterm); % 12.7 'si 32-33. haftalar arasında; % 10 'u 28-31.haftalar arasında, % 6'sı 28 haftadan küçüktür (4). Amerikan Pediatri Akademisi tarafından hazırlanan güncel kılavuzlara göre, 23 haftadan önce doğan veya doğum ağırlığı 400 gr 'dan daha az olan bebeklere resüsitasyon yapmamanın uygun olacağını düşünmektedir (5). Resüsitasyonla ilgili karar verme sürecine ailenin katılımının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle günümüzde viabilite eşiğinde olduğu düşünülen bebekler 22, 23, 24 veya 25. haftalarda doğan bebeklerdir. Bu bebeklerin, immatür organ sistemleri nedeniyle narin ve korunmasız oldukları bilinmektedir (6). Ayrıca, bu bebeklerde hipoksik-iskemik hasar ve sepsis nedeniyle beyin hasarı riski artmıştır (7). Kognitif skorlar normal term doğan bebekleriyle karşılaştırıldığında 22 ile 25. haftalarda doğan bebeklerde oldukça düşüktür (8) (Tablo2).

<b>Sonuçlar</b>	<b>Gebelik Yaşı ( haftalar )</b>			
	22	23	24	25
Canlı doğumlar	138	241	382	424
Sağ kalan bebekler	2 (1)	25 (10)	98 (26)	183 (43)
6 yaşında orta-ağır derecede yetersizlik olmaması	1 (0.7)	8 (3)	36 (9)	86 (20)
( ) içi rakam olarak gösterilen veriler (%)				

Tablo 2: 1995 'de İngilterede 22 ile 25. haftalar arasında doğup sağ kalan bebeklerin 6- yıllık sonuçları

Viabilite eşiğinde sezaryen tartışmalıdır. Örneğin, fetüs bebeğin agresif destek için çok immatür olduğu fark edilirse, bu durumda makat gelişi veya güven vermeyen kalp hızı paternleri gibi yaygın sezaryen endikasyonları geçersiz kılınabilir. Bunun yanında, ulusal veriler çok küçük bebeklerde sezaryen sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir (9). Ayrıca, çok küçük bebeklerde (500-700 gram arası) neonatal mortalite oranları, sezaryen ile doğan bebeklerde vajinal doğumun yaklaşık yarısıdır (9). Sezaryen kullanımındaki artış sağ kalım artışıyla ilişkili olsada, viabilite eşiğinde doğan bebeklerdeki kısa dönem morbiditelerinde bir azalmayla ilişkili değildir (10). Eğer preterm doğum, durdurulamıyorsa veya iyi bir şekilde devam edilmesi mümkün değilse doğum, hem anne hem de yenidoğan açısından mümkün olan en az travmatik yöntemle yapılmalıdır.

Preterm doğumların % 71,2 'si; 34-36. haftalar arasında (geç preterm) doğan bebeklerdir (4). Geç preterm doğanlar tüm preterm doğanların dörtte üçünü oluşturmaktadır. Geç preterm doğanların yaklaşık %80 'inin nedeni idiopatik spontan preterm eylem veya erken membran rüptürü idi (11). Özellikle respiratuar morbidite sıklığı 34. ve 37. Haftalar arasında tamamlanan hafta başına yaklaşık %50 azalmaktadır. Term bebeklerle karşılaştırıldığında geç preterm doğanlarda kötü nörolojik gelişim oranlarının arttığı görülmüştür (12).

Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bölümünde fiziksel ve mental ciddi handikaplar gelişmektedir. Komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner bypass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır.

Amerika Birleşik Devletinde yenidoğan bakımı için ayrılan para miktarı tüm hastane bakım masraflarını yarısına karşılık gelmektedir (13). Belirtilen nedenler yüzünden preterm doğumun erken tanınması ve preterm doğum hızının düşürülmesi doğum hekimlerinin önemli görevlerindedir.

### **VIII.3. Preterm Eylemin Etiyolojisi**

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle preterm eylemin birden çok sebebi olduğu bir çok mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Preterm eylem nedenlerine bakıldığında idiyomatik olguların çoğunlukta olduğu görülür. Bunun dışında preterm eylem bir çok obstetrik, tıbbi ve anatomik bozukluklarla ilişkili olabilir.

Amerika Birleşik Devletinde preterm doğum doğrudan 4 ana nedene bağlanır (15);

1. Maternal veya fetal endikasyonlar nedeniyle doğum indüksiyonuyla gerçekleşen doğum veya bebeğin doğum eyleminden önce sezaryenle doğurtulması
2. Membran rüptürü olmaksızın spontan açıklanamayan preterm doğum eylemi
3. İdiyomatik preterm prematür membran rüptürü (PPROM)
4. İkizler ve daha fazla sayıda multifetal doğumlar

### VIII.3.1. Preterm Eylem ile ilişkili riiks faktörleri (14);

#### a) Obstetrik nedenler:

- 1) Önceki veya şimdiki gebelik;
  - Gebelikte ağır hipertansiyon durumu
  - Plasentanın anatomik bozuklukları (Dekolman, plasenta previa, sirkumvallat plasenta vb.)
  - Plasental yetmezlik
  - Prematür membran rüptürü
  - Polihidramnios veya oligohidramnios
- 2) Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı infant öyküsü
- 3) Düşük sosyoekonomik seviye
- 4) Maternal yaş <18 veya 40>
- 5) Gebelik öncesi düşük kilo
- 6) Kafkas dışı ırk
- 7) Çoğul gebelik
- 8) Gebelikler arasının kısa olması (< 3 ay)
- 9) Gebelikte Uygunsuz veya aşırı kilo alımı
- 10) Gebelikte iş veya fiziksel aktivite gerektiren uzun çalışma saatleri olması (15)
- 11) Düşük öyküsü
- 12) Servikal veya uterin laserasyon öyküsü

**b) Tıbbi nedenler;**

- 1) Pulmoner veya sistemik hipertansiyon
- 2) Renal hastalık
- 3) Kalp hastalığı
- 4) İnfeksiyonlar; pyelonefrit, akut sistemik enfeksiyon, üriner enfeksiyon, genital yol enfeksiyonu ( sitomegalovirus, toksoplazma, listerya vb.), maternal sistemik enfeksiyon ( pnömoni, influenza vb.), maternal intraabdominal sepsis ( apendisit, kolesistit, divertikülit)
- 5) Periodontal hastalık (16)
- 6) Sigara içiciliği
- 7) Alkolizm veya ilaç bağımlılığı
- 8) Ağır anemi
- 9) Malnütrisyon veya obezite
- 10) Benign kistik teratom sızıntısı
- 11) Gastrik veya duodenal ülser perforasyonu
- 12) Adneksiyel torsiyon
- 13) Maternal travma veya yanık

**c) Cerrahi nedenler;**

- 1) Herhangi bir intraabdominal prosedür
- 2) Servikal konizasyon
- 3) Uterus veya servikse önceden insizyon ( sezaryen vb.)

**d) Genital Trakt anomalileri;**

Bikornuat, subseptal veya unikorn uterus, konjenital servikal yetmezlik

**VIII.4. Preterm Eylem Tanısı**

Literatüre bakıldığında preterm eylemde uterin kontraksiyonlarının derecesi konusunda kesin bir görüş yoktur, ancak kontraksiyonların sık aralıklarla ve düzenli olarak oluşması konusunda görüş birliği vardır. Genel olarak, servikal değişiklik olabilmesi için bir saatte 4 'den fazla uterin kontraksiyonların olması gerekmektedir. Servikal değişikliğe neden olacak uterin kontraksiyonlar ağırlı olmayabilir ve kişide esas belirti abdominal gerginlik, alt sırt ağrısı veya pelvik bası şeklinde ortaya çıkabilir. Bunun için preterm eylemin tanısında servikal silinme ve dilatasyonun gösterilmesi gerekmektedir (14).

Preterm eylemin, diğer benzer klinik durumlardan örneğin servikal yetmezlik ( uterin kontraksiyon olmadan servikal değişiklik ) ve preterm uterin kontraksiyondan ( düzenli uterin kontraksiyonlara rağmen servikal değişiklik olmaması ) ayrımının yapılması gereklidir. Bu durumların tedavisi birbirinden farklıdır. Servikal yetmezlikte servikal serklaj yerleştirilmesi gerekebilir. Preterm uterin kontraksiyonlar genellikle kendilerini sınırlayan servikal değişikliğe neden olmayan, spontan olarak düzelen araştırma gerektirmeyen durumlardır. Preterm eylemle birlikte membran rüptürü olmuşsa, bu olgular preterm prematür membran rüptürü olarak sınıflanır.

#### **VIII.4.1. Belirtiler;**

Preterm eylem tanısında servikal silinme ve açılma gösterilmeden gerçek ve yalancı doğum eylemi arasında ayrımı yapmak zordur. Ağrılı veya ağrısız uterin kontraksiyonlara ek olarak, pelvik bası, menstruasyona benzeyen kramplar, sulu vajinal akıntı ve alt sırt ağrısı gibi belirtiler yaklaşan preterm eylemle ilişkilendirilmiştir. Bazıları bu yakınmaların normal gebede olabileceğini söylesede bir grup araştırmacı bu belirtilerin preterm eylemin habercisi olarak önemli olduğunu bildirmişlerdir (17, 18, 19). Preterm eylemde görülen bu belirtilerin uterin kontraksiyon dahil preterm eylemden 24 saat önce ortaya çıktığı saptanmıştır (20).

#### **VIII.4.2. Bulgular;**

Amerikan Pediatri Akademisi ile Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından yayınlanan erken dönemde preterm eylemi belirleme kriterleri (21);

1. İlerleyici servikal değişiklik ile birlikte 20 dakika içinde 4 veya 60 dakika içinde 8 uterin kontraksiyon olması
2. Servikal açıklığın 1 cm 'den fazla olması
3. Servikal silinmenin %80 veya daha fazla olması.

Preterm doğum tanısı için bu şekilde kesin klinik bulguların yanlış belirteçler olduğu düşünülmektedir (22). Bu nedenle son zamanlarda yayınlanan kılavuzlarda bu şekilde kesin kriterler gösterilmemiştir (23).



Servikal açılma; üçüncü trimesterde servikal açılma ve silinmesi olan birçok gebede preterm eylem riski artmıştır. Fakat bunun saplanması gebeliğin sonucunu iyileştirdiği gösterilememiştir (24, 25).

Servikal uzunluk; transvajinal ultrasonografide servikal uzunluğun değerlendirilmesi son 10 yıldır yoğun şekilde çalışılmıştır. Serviks uzunlukları ilerleyici şekilde azalan preterm eylem sınırındaki gebelerde preterm eylem oranlarında artış vardır (26). 35 haftadan önceki gebelerde preterm eylemi öngörmede servikal uzunluğun yalnızca yüksek preterm eylem riskine sahip gebelerde değerli olduğu sonucuna varılmıştır (27). Servikal hunileşme ( funneling ) , membranların servikal uzunluğun en az %25 'ini kaplayacak şekilde endoservikal kanalın içine doğru çıkıntı yapması olarak tanımlanır. Kısa serviks preterm eylemin kötü bir belirteciyken, preterm öyküsü ile birlikte hunileşme olması preterm eylemi belirlemede tanı değeri oldukça yüksektir (28).

Ambulatuvar Uterin Monitarizasyon; karın çevresine bağlanan ve elektronik bir kaydediciyle bağlantısı olan eksternal tokodinamometridir. Hareket eden bir gebede uterin aktivitenin kaydedilmesini sağlar. Bu yöntemin preterm eylemi azaltmadığı gösterilmiştir (29).

#### **VIII.4.3. Biyokimyasal testler (30, 31, 32, 33);**

- Serum progesteron düzeyi; gebelikte progesteron düzeyi gebelik ilerledikçe artarken preterm eylemde progesteron düzeyin azalma saptanmış. Tükürükte östrojen/progesteron oranına bakılarak preterm eylem öngörülebileceği belirtilmiştir.
- Maternal serumda AFP değerlerinin arttığı gebelerde preterm eylem sık tespit edilmiş fakat bu testin prediktivitesi yüksek değildir.
- Plasental proteinler içinde kortikotropin serbestleştirici hormonun preterm eylemden haftalar önce artabileceği bildirilmiştir.
- TNF alfa ve beta 'nın vajinal veya servikal sekresyonlarda artması preterm eylemi öngörmede faydalı bulunmuştur.

- Onkofetal fibronektin gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde servikovajinal sekresyonda fibronektinin olması preterm eylem riskinde olan gebeleri tanımada faydalı bulunmuştur.
- C Reaktif Protein (CRP) serum düzeyleri özellikle enfeksiyonlara sekonder artmasının preterm eylem riskindedeki artışa neden olduğu bulunmuştur.
- Amniotik sıvıda Prostoglandin F2, IL-6, IL-1 alfa ve IL-1 beta artışı Preterm doğum, amniotik sıvı enfeksiyonu ve histolojik korioamnionitis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Fetal fibronektin, glikoprotein yapısında olup hepatosit, fibroblast, endotel hücreleri ve fetal amnion gibi çeşitli hücre tiplerinde 20 farklı monoküler formda üretilmektedir. Preterm eylemde, erken membran rüptüründen önce servikovajinal sekresyonlarda saptanması preterm eylemin bir belirleyicisi olabileceği belirtilmiştir. Fetal fibronektin, enzime bağlı immunosorbent kitler kullanılarak ölçülür ve 50 ng/ml üstündeki değerler pozitif olarak kabul edilir (34).

#### **VIII.5. İnterlökin-6:**

İnterlökin-6, *IL 6* geni tarafından kodlanan, insanlardaki bir proteindir (35). IL-6 hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar bir sitokin olarak görev yapmaktadır. Enfeksiyon esnasında veya travma, özellikle yanıklar ve inflamasyona yol açan diğer doku hasarlarından sonra immün yanıtı stimüle etmek için T hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Enfeksiyon sırasında yabancı bir patojene yanıt bakımından, farelerde, *Streptococcus pneumonia* bakterisine karşı direnç için gerekli olduğu gösterilmiştir (36). IL-6 ayrıca, kaslardan üretilen bir sitokin olan ‘‘miyokin’’ görevi de görmektedir ve kas kontraksiyonuna yanıt olarak yükselmektedir (37).

Egzersiz ile anlamlı bir şekilde yükselir ve dolaşımdaki diğer sitokinlerden fazla hale gelir. Egzersiz esnasında, hücre dışı substratları mobilize etmek ve/veya substrat sevkiyatını attırmak için hormon benzeri bir şekilde görev gördüğü düşünülmektedir (38). Ek olarak, osteoklast oluşumunu stimüle etmek için osteoblastlar IL-6’yı salgırlar.

Bir çok kan damarının tunica media tabakasındaki düz kas hücreleri pro-inflamatuar bir sitokin olarak IL-6 'yı üretmektedir. IL-6 'nın anti-inflamatuar bir sitokin olarak rolü TNF-alfa ve IL-1 üzerine olan inhibitör etkileri ve IL-10 'un aktivasyonu aracılıdır.

#### **VIII.5.1. İnterlökin-6 'nın görevleri:**

IL-6, ateş ve akut faz yanıtının en önemli mediyatörlerinden biridir. Kan beyin bariyerini aşabilir (39) ve hipotalamusta PGE2 sentezini başlatabilir, bu da vücut sıcaklık değerini değiştirmektedir. Kas ve yağ dokusunda, IL-6 artmış vücut sıcaklığına neden olan enerji mobilizasyonunu stimüle etmektedir. IL-6, spesifik mikrobiyal moleküllere yanıt olarak makrofajlardan salgılanabilmektedir, bu olay patojen ilişkili moleküler paternler (PAMPs) olarak adlandırılmaktadır. Bu PAMPs, TLRs (Toll-benzeri reseptörler) 'de içeren, patern tanıma reseptörleri (PRRs) olarak adlandırılan, doğal immün sistemin oldukça önemli tespit molekülleri grubuna bağlanmaktadır.

Bunlar hücre yüzeyinin üzerinde ve hücre içi kompartmanlarda bulunmaktadır ve sitokin üretimine yol açan hücre içi sinyal kaskadlarını indüklemektedir.

IL-6 inhibitörleri (östrojen de dahil) postmenapozal osteoporozisin tedavisinde kullanılmaktadır. IL-6, ayrıca adipositler tarafından üretilmektedir ve obez bireylerin neden daha yüksek endojen CRP düzeylerine sahip olduğunun sebebi olarak düşünülmektedir. 2009 yılında yapılan bir çalışmada, burun içi uygulanan IL-6'nın emosyonel anların uykuya ilişkili konsolidasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (40) .

IL-6, kemik iliğindeki nötrofillerin üretiminin yanında, akut faz protein sentezinin stimüle edilmesinde sorumludur. B hücrelerinin büyümesini destekler ve regülatör T hücrelerine antagonistiktir.

### VIII.5.2. İnterlökin-6 'nın reseptörleri:

IL-6, ligant-bağlayan IL-6R alfa (CD126) ve sinyal aktaran komponent gp130'dan ( ayrıca CD130 olarak da adlandırılmaktadır ) oluşan bir hücre-yüzey tip 1 sitokin reseptörü aracılığı ile sinyal verir. CD130, LIF ( Lösemi inhibitör faktör ), siliyer nörotropik faktör, onkostatin M, IL-11 ve kardiyotrofin-1 içeren çeşitli sitokinler için yaygın bir sinyal aktarıcısıdır ve neredeyse aynı zamanda çoğu dokudan eksprese edilir. Aksine, CD126'nın ekspresyonu belirli dokulara sınırlıdır.

IL-6 reseptörü ile etkileşim içindeyken, bir kompleks oluşturmak için gp130 ve IL-6R'yi tetikler, böylece reseptörü aktive eder. Bu kompleksler, JAKs ( Janus kinazlar ) ve STATs ( Transkripsiyonun Sinyal Aktarıcı ve Aktivatörleri ) gibi belirli transkripsiyon faktörleri vasıtasıyla bir sinyal aktarıcı kaskadı başlatmak için gp130'un hücre içi bölgelerini birlikte taşırlar (41).

IL-6, muhtemelen sinyal komplekslerinde, IL-6 sinyal aktarıcısı ( IL6 ST ) olarak da bilinen gp130'u kullanan sitokinlerin içerisinde üzerinde en iyi çalışılmış olanıdır.

Gp130'u içeren reseptörler aracılığıyla sinyal veren diğer sitokinler arasında IL-11, IL-27, CNTF ( Silier nörotropik faktör ), CT-1 ( Kardiyotrofin-1 ), CLC ( Kardiyotrofin-benzeri sitokin ), LIF, OSM ( Onkostatin M ), KSHV-IL6 ( Kaposi sarkomu-ilişkili herpesvirüs interlökin 6 benzeri protein ) sayılabilir (42). Bu sitokinler yaygın olarak IL-6 benzeri veya gp130 kullanan sitokinler olarak adlandırılmaktadır (43).

Membran-bağlı reseptöre ek olarak, IL-6R'nin çözülebilir bir formu (sIL-6R) insan serumu ve idrarından saflaştırılmıştır. Birçok nöronal hücreler sadece IL-6 tarafından üretilen uyarıya yanıtızsızdır, fakat nöronal hücrelerin farklılaşması ve hayatta kalması sIL-6R'nin etkisi aracılığı olabilir. sIL-6R/IL-6 kompleksi nöronların hayatta kalmasını destekleyen nöritlerin aşırı büyümesini stimüle edebilir, bu yüzden remiyelizasyon yoluyla sinir rejenerasyonunda önemli olabilir.

### **VIII.5.3. İnterlökkin-6 'nın etkileşimleri:**

İnterlökkin-6'nın interlökkin-6 reseptörü (44, 45, 46) ve glikoprotein 130 (47) ile etkileşime girdiği gösterilmiştir.

### **VIII.5.4. İnterlökkin-6 'nın hastalıklardaki rolü:**

IL-6 diyabet, ateroskleroz, depresyon, Alzheimer hastalığı, sistemik lupus eritematozus, prostat kanseri ve romatoid artrit gibi birçok hastalıklar ile ilişkilidir (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54).

İleri veya metastatik kanser hastaları daha yüksek kan IL-6 düzeylerine sahiptir (55). Bu yüzden, birçok hastalığa karşı tedavi olarak anti-IL-6 ajanların geliştirilmesine karşı yoğun bir ilgi vardır (56,57). Birincisi romatoid artrit için onay almış tokilizumab'dır.

Doğum Eylemi süresi ile alt uterin segmentte IL-1 $\beta$ , IL-6,ve IL-8 konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve IL-6 'nın amniotik sıvıdaki seviyeleri erken doğumlarda yükselir. Servikovajinal sıvılarda da TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 'in doğum başlamadan önce, amniotik enfeksiyona bağlı olarak yükseldiği saptanmıştır. IL-6'nın sentezi prostaglandin ve lökotrien sentezini stimüle eder; bu da servikal damarların dilatasyonuna yol açarak lökosit ekstrasvazasyonuna yol açabilmektedir (58,59).

Preterm eylemde intra amniyotik enfeksiyonun tanısında amniyon sıvı kültürü kullanıldığında pozitif amniyon sıvı kültürü olan gebelerin, infekte olduğu düşünüldü. Amniotik sıvı içinde yüksek İnterlökkin-6 (IL-6) düzeyinin, amniyon sıvısında bakteri varlığını belirlemede duyarlılığı %82 'ydi. Amniyotik sıvıda interlökkin-6 veya lökosit düzeyleriyle koryoamniyonit arasında iyi korelasyon olduğu saptanmıştır (58, 59, 60). Amniyotik sıvıda mikroorganizmaların üretilmesindeki güçlükler ve üreme için gereken süre nedeniyle, tanıda IL-6 gibi hızlı ve güvenilir testlerin önemini artırmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği enfeksiyonu belirlemek için rutin amniyosentez yapılmasını destekleyen kanıtların olmadığını belirtmiştir (22).

## IX. GEREÇ VE YÖNTEM

### IX.1. Çalışma metodu ve hasta bilgileri

10.07.2011-20.12.2011 Tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran veya servise yatırılan 24.gebelik haftası ile 34. gebelik haftası arasındaki, preterm eylem tanısı almış 22 gebe çalışma grubu olarak seçildi. Aynı tarihler arasında ve çalışma grubundaki gebeler ile aynı gebelik haftasındaki 22 gebe ise kontrol grubu olarak belirlendi..

Çalışma ve kontrol grubundaki toplam 44 gebenin gebelik haftaları 24 hafta 4 gün ile 34 hafta 6 gün arasında değişmekteydi.

Çalışmaya katılanların ve kontrol grubunun tamamı beyaz ırktan ve Türk vatandaşı idi. Eğitim durumları dikkate alınmadı. Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde sigara kullanımı, alkol kullanımı, uyuşturucu madde bağımlılığı, servikal anomali, uterin anomali, kalp hastalığı, astım, diyabet, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları mevcut değildi.

Preterm eylem tanısı 30 dakikada iki uterin kontraksiyon ile birlikte servikal değişiklik veya fark edilebilir derecede servikal silinme ve dilatasyon gösteren ve/veya pelvik bası, mensruasyon benzeri kramplar, alt sırt ağrısı gibi semptomların olmasıyla konulmuştur. Tüm gebelerde kontraksiyon varlığı elle takip ile yada NST (non stres test) ile saptandı.

Çalışma ve kontrol grubunda gebelik haftası, son adet tarihini kesin olarak bilen ve adetleri düzenli olan hastalarda, son adet tarihine göre hesaplandı. Son adet tarihini hatırlamayan veya son adet tarihi güvensiz olan gebelerde en erken baş-popo mesafesi ölçümüne göre gebelik haftası hesaplandı. Preterm eylem tanısı alan gebelerin tümü, kliniğimizde yatarak tedavi görmesi gereken hastalardı.

Çalışma ve kontrol grubuna; 4 cm üzerinde servikal açıklığı olan, EMR, preklampsi, eklampsi, ablasyo plasenta, plasenta previa, koryoamnionitis, IUGR, inrauterin ölü fetüs, Rh immünizasyonu olanlar,

çoğul gebelik, diabetes mellitus, hipertiroidim, kalp hastalığı, belirgin myoma uteri, belirgin servikal veya uterin anomalisi olan gebeler, HIV (İnsan İmmun Yetmezlik Virusu) veya belirgin enfeksiyonu olan, belirgin üriner enfeksiyon bulgusu olan veya kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olanlar, lökore veya başka vaginal enfeksiyon belirtisi olanlar, uterin hassasiyet, fetal taşikardi (dakikada >160 atış), maternal taşikardi (dakikada >100 atım), maternal lökositoz (lökosit sayısının >15000 mm<sup>3</sup>), amnion sıvı kültüründe intraamniotik enfeksiyonu olanlar, maternal ateş 37.8 derece ve üzeri olanlar, antibiyotik tedavisi alanlar ve 17 yaş altı ile 45 yaş üzeri gebeler dahil edilmedi.

Gerek çalışma grubu gerekse kontrol grubundaki grubundaki gebelerin tümünden aydınlatılmış yazılı onamları alındı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm gebelere steril spekulum (Simpson spekulumu) ile pelvik muayene yapılarak vajen ve serviksin durumu değerlendirildi. Tüm gebeler için çalışma bilgi formu oluşturularak hasta bilgileri ( yaş, kilo, gravida, parite, abortus, yaşayan, muayene bulguları, kullandığı ilaç olup olmadığı, Bishops skoru, ek hastalığı olup olmadığı, vital bulguları ve laboratuvar tetkik bilgileri ) kaydedildi.

Tüm gebelerden onamları alındıktan, muayene yapıldıktan, bilgileri kaydedildikten sonra maternal tam kan örneği alındı.

## **IX.2. Maternal serum**

Maternal serum örnekleri, çalışma ve kontrol grubunda gebelerin aç veya tok olmasına bakılmaksızın, gebeler oturur pozisyonda normal oda sıcaklığında (24 °C), sağ veya sol kol antekubital bölgeden, bölge temizliği alkollü pamuk yardımıyla yapıldıktan sonra, antekubital venlerden standart kan alma tekniği kullanılarak 10 cc 'lik enjektöre, yaklaşık 7-8 cc kadar tam kan alındı ( Resim 1). Alınan kan, enjektörden antikoagulan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı ve pıhtılaşması için bekletildi.

Tam kan örnekleri, kan pıhtılaştıktan sonra serumları ayrılması için en geç 1 saat içinde Jouan C4i (Fransa) santrifüj cihazında 4 °C 'de 5000 devirde, 5 dakika santrifüj edilmiş (Resim 2).

Elde edilen serumlar yeterli hasta sayısı elde edilene dek, daha sonra çalışılmak üzere -30 °C 'de Profilo automatic derin dondurucuda saklanarak depolandı (Resim 3). Bütün serumlar çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı günde incelendi.



Resim 1. Standart kan alma yöntemi.





Resim 2. Jouan C4i (Fransa) santrifuj cihazı (1)



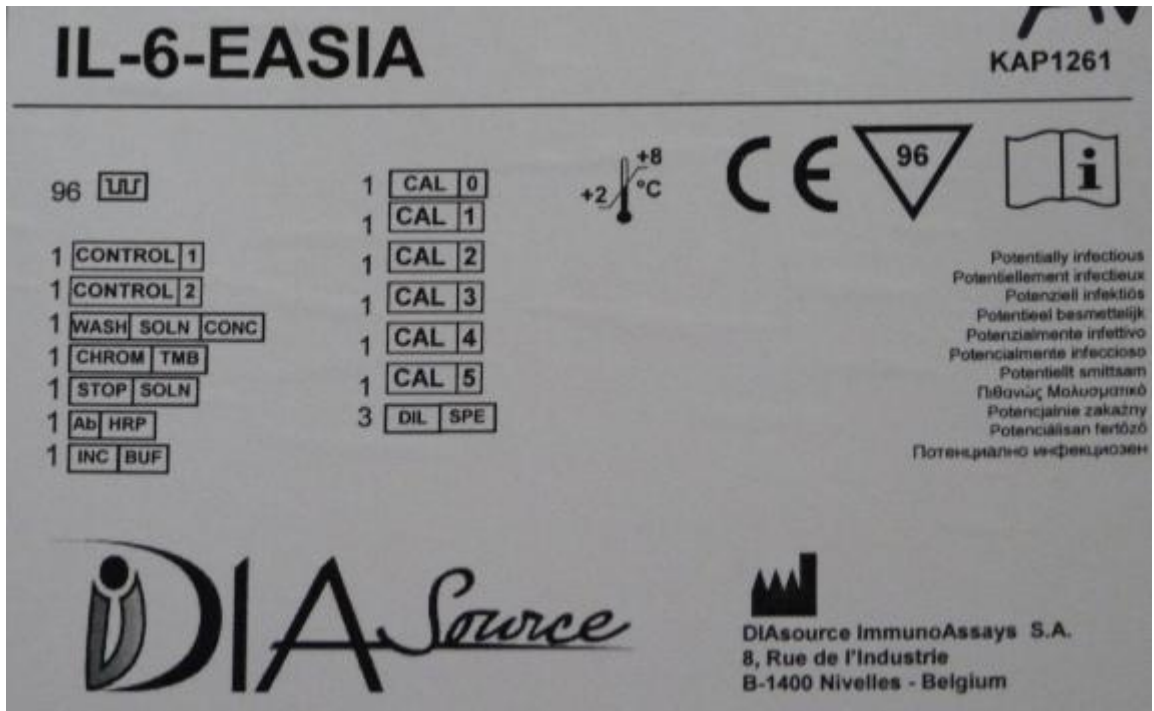
Resim 2. Jouan C4i (Fransa) santrifuj cihazı (2)



Resim 3. Profilo automatic derin dondurucu.

### **IX.3.1. İnterlökin 6 (IL-6) Immunassay**

Çalışmada elde edilen maternal serum örneklerinde, serum IL-6 düzeyleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarlarında ticari kit (DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium) kullanılarak solid phase EASIA (Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) yöntemiyle belirlendi (Resim 4, 5). Enzimatik reaksiyon otomatik mikropate okuyucu ile değerlendirildi. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. IL-6 kitin en düşük değer belirleme sınırı 2,0 pg/ml idi. İnterassay %CV değeri % 4,4 ve intraassay %CV değeri % 4,2 idi. Çalışma üretici firmanın prosedürüne uygun olarak gerçekleştirildi. Yüksek değerdeki örnekler dilüe edilerek çift çalışıldı.



Resim 4. DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium.



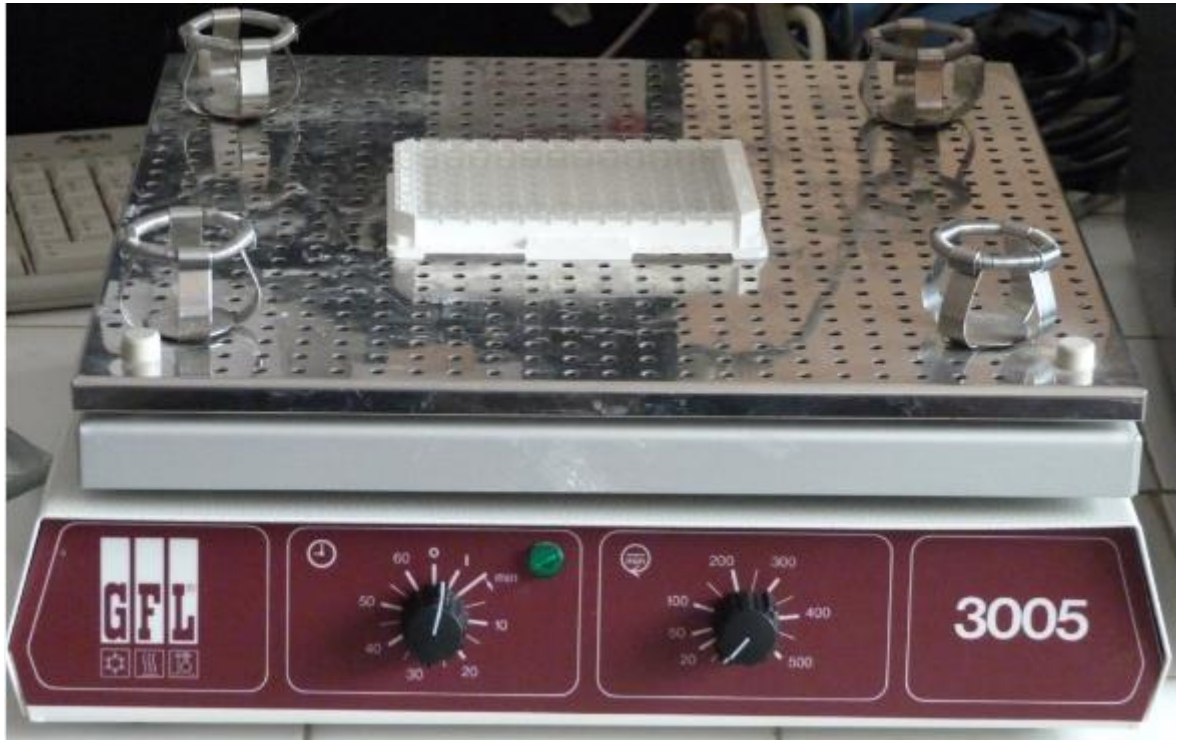
Resim 5. IL-6-EASIA DioSource Europa SA, Nivelles, Belgium

### **IX.3.2. İnterlökin 6 (IL-6) seviyesi belirlemede kullanılanlar;**

1. Derin dondurucu ( -30°C, Profilo Automatic )
2. Otomatik pipet
3. Manyetik karıştırıcı ( IKAMAG RH Janke ve Kunkel )
4. Santrifüj ( MSE CENTAUR 2 )
5. Santrifüj ( Sigma 3K30 )
6. Eliza Okuyucu Cihazı ( TECAN ) (Resim 6)
7. Karıştırıcı ( NÜVE, SL 350 ) (Resim 7)
8. Yıkayıcı (Resim 8)



Resim 6. Eliza Okuyucu Cihazı (TECAN).



Resim 7. Karıştırıcı (NÜVE, SL 350)



Resim 8. Yıkayıcı.

#### **IX.4. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler SPSS for windows version 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Veriler mean ve median olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Student's-t testi, Mann-Whitney Testi, Fisher's exact testi ve Ki kare testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05 değerinin altında olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sensitivite ve spesifite belirlemelerinde ROC (Receiver operating characteristic) curve yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmanın Power analizi, İki grubun ortalaması karşılaştırdığında  $> 6,7$  pg/ml 'lik farkı 5 pg/ml 'lik sapmayla saptayabilmek için %95 güven aralığında, % 98 güç ile her iki grupta alınması gereken örnek sayısı 20 olarak saptanmıştır.

## X. BULGULAR

Çalışma grubundaki 22 gebenin gebelik haftaları, 24 hafta 4 gün ile 34 hafta 6 gün arasında değişmekteydi. Kontrol grubundaki 22 gebenin gebelik haftaları, 26 hafta 5 gün ile 34 hafta 6 gün arasında idi.

Çalışma ve kontrol grubundaki toplam 44 gebeden, 4 'ünde (%9) fetal makat prezentasyon diğer 40 'ında (% 91) fetal baş prezentasyon mevcuttu.

Çalışma grubundaki 22 gebenin tamamına parenteral mai tedavisi başlandı. 22 gebenin 13 'üne (% 59) farmakolojik tokolitik tedavi başlandı. Bu 13 gebenin 12 'sine (% 92) nifedipin, bir (% 8) tanesine ritodrin ile tokoliz yapıldı.

Çalışma grubundaki, preterm eylem tanısı almış 22 gebeden, 11 'i (% 50) preterm doğumla sonuçlandı. Bu 11 gebenin doğum şekli olarak 8 'i (% 72.2) endikasyonlu sezaryen, 3 'ü (% 27.8) spontan vajinal yolla doğum idi.

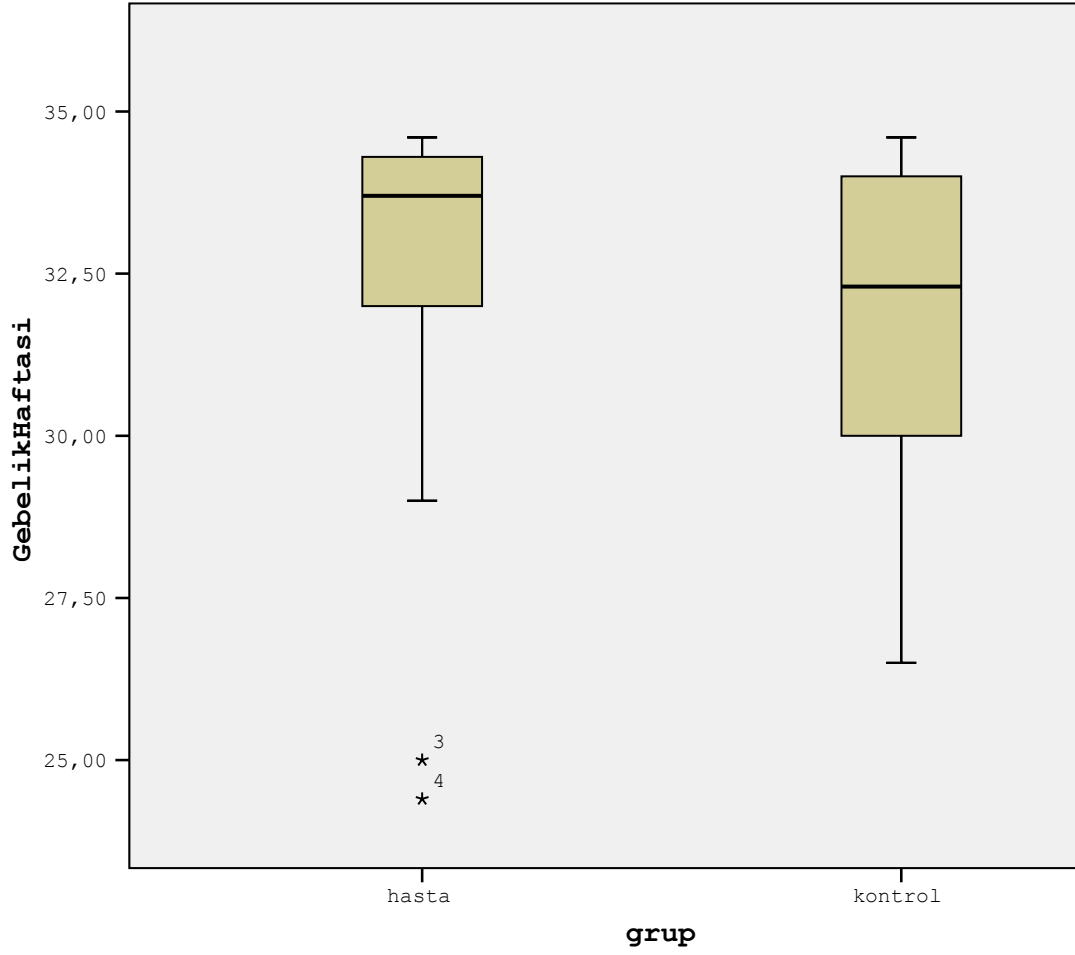
Sezaryenle doğum yapan 8 gebeden 5 'inde (% 62.5) doğum 7 gün içinde gerçekleşmiş, 3 'ünde (% 37.5) doğum 7 günden sonra ( sırasıyla 8 gün, 9 gün ve 28 günde) gerçekleşmiştir.

Spontan vajinal yolla doğum gerçekleştiren 3 gebeden, birinde (% 33.4) 7 gün içinde doğum gerçekleşirken, 2 'sinde (% 66.6) doğum 7 günden daha geç sürede ( sırasıyla 18 gün, 28 günde) gerçekleşmiştir.

Çalışma grubundaki bir gebede gebelikte atak yapmayan ve belirgin proteinürisi olmayan kronik hipertansiyon tanısı mevcuttu.

Kontrol grubundaki 2 (%9) gebe, daha önce sezaryen geçirdikleri için mükerrer sezaryen tanısı mevcuttu.

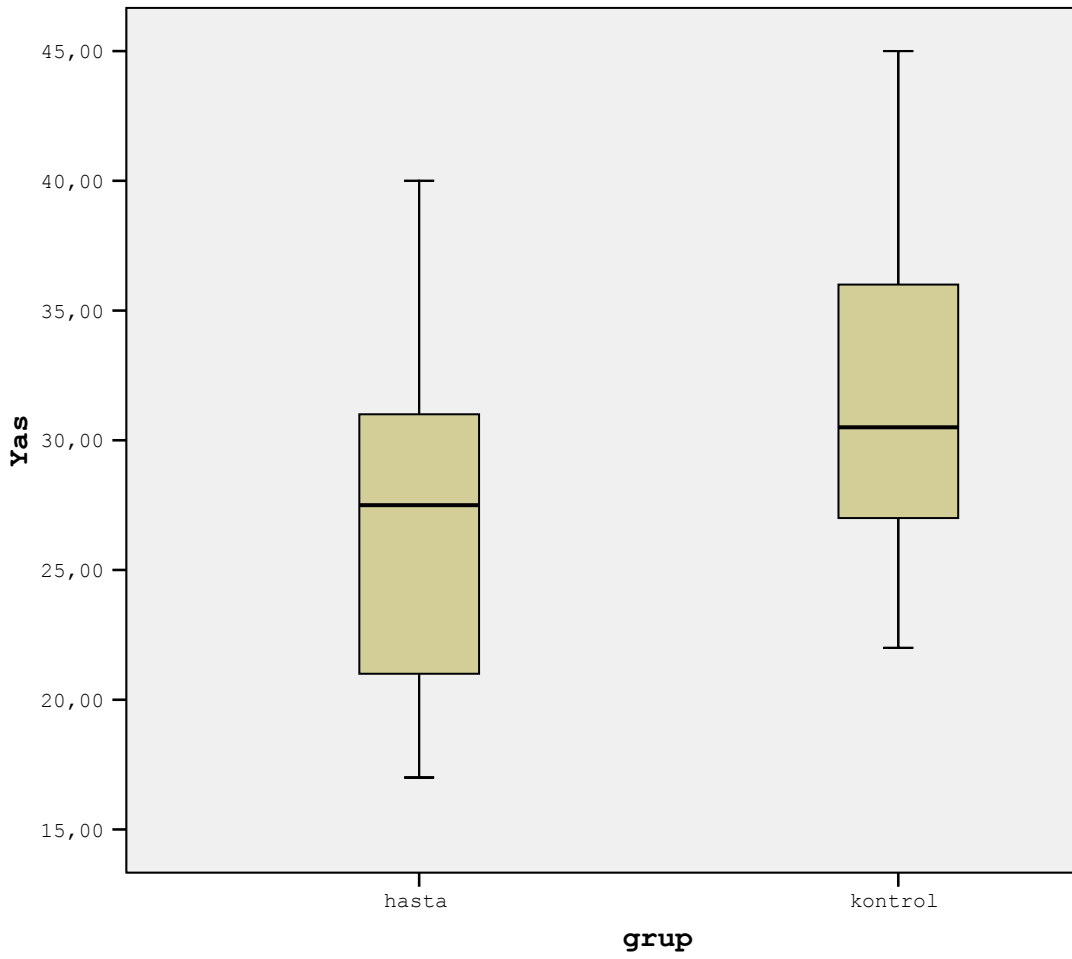
Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin, gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin, gebelik haftaları dağılımı.



Çalışma grubunun yaş dağılımı 17 yaş ile 40 yaş arası, kontrol grubunun yaş dağılımı 22 yaş ile 45 yaş arası idi. İstatistiksel olarak fark vardı ( P: 0.026 ) (Şekil 2).



Şekil 2.Çalışma ve kontrol grubunun yaş dağılımı.

Çalışma ve kontrol grubu arasında, yaş ve kilo karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark varken, gravida ve gebelik haftası açısından fark yoktu (Tablo 3).

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		P (anlamlılık)
	mean	median	mean	median	
Yaş	26.7	27.5	30.7	30.5	<b>0.026</b>
Kilo	66.2	68.5	73.3	70.5	<b>0.037</b>
Gravide	2.4	2.5	2.5	2	0.856
Gebelik Haftası	32.5	33.7	31.6	32.3	0.095

Tablo 3.Çalışma ve kontrol grubunun maternal özelliklere göre karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol grubu arasında, daha önce preterm eylem öyküsü olup olmaması ve habituel abortus öyküsü olup olmaması karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 4).

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P (anlamlılık)
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)	
Preterm eylem öyküsü olan gebe	1 (% 4.5)	0 (%0)	1
Habitüel abortus öyküsü olan gebe	2 (% 9.1)	0 (%0)	0.488

Tablo 4.Çalışma ve kontrol grubunun Preterm eylem ve Habituel abortus öyküsüne göre karşılaştırılması.

Çalışma ve kontrol grubu arasında, maternal serum IL-6 seviyesi ve maternal serum beyaz küre düzeyi karşılaştırıldı. Maternal serum IL-6 düzeyi arasında istatistiksel fark bulunamazken, maternal serum beyaz küre arasında istatistiksel fark bulundu (Tablo 5).

	Çalışma grubu		Kontrol grubu		P (anlamlılık)
	mean	median	mean	median	
İnterlökin-6	47.0	23.1	23.6	23.1	0.605
Beyaz küre sayısı	11937,2	10675.0	9526.3	9950.0	<b>0.024</b>

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubunun maternal serum IL-6 ve Beyaz küre karşılaştırılması

Çalışma grubundaki, preterm eylem tanısı almış 22 gebeden, 11 'i (% 50) preterm doğum yaptı. Bu 11 gebeden 6 'sı ( toplam çalışma grubundaki gebelerin % 27.2 'i ) bir hafta içinde doğum yaptı. Bir hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gebeler yaş, kilo, gravida, gebelik haftası, daha önce habitüel abortus öyküsü olup olmaması yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. Fakat bu iki grup arasında Bishops skoru açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (P : 0.014) (Tablo 6).

	Bir hafta içinde doğum yapanlar		Bir hafta içinde doğum yapmayanlar		P (anlamlılık)
	mean	median	mean	median	
Yaş	29.1	28.0	25.6	27.0	0.994
Kilo	64.5	62.0	67.0	70.0	0.744
Gravide	2.7	3.0	2.3	2.0	0.581
Gebelik Haftası	33.3	33.2	32.1	34.0	0.535
Habitüel abortus Öyküsü	1.8	2	1.9	2	0.544
Bishops Skoru	5.7	5	3.8	3	<b>0.014</b>

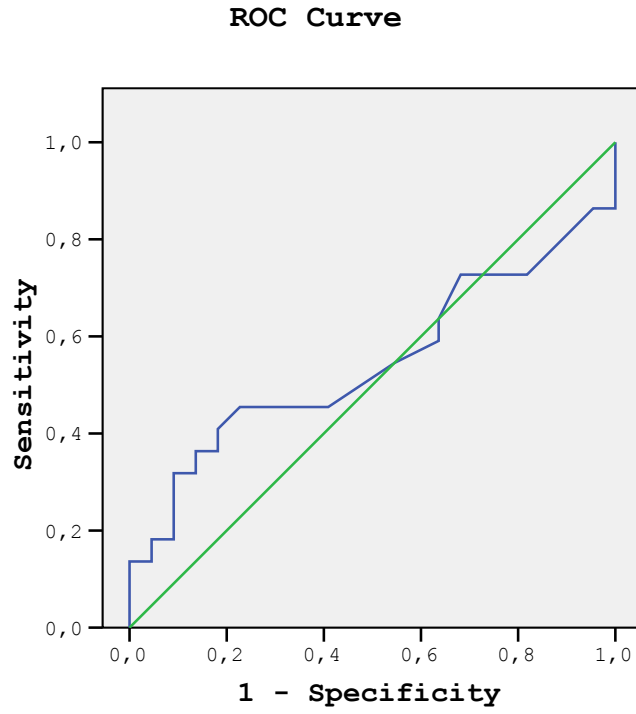
Tablo 6. Bir Hafta içinde doğum yapan ve yapmayan iki grubun maternal özelliklere göre karşılaştırılması

Bir hafta içinde doğum yapan ve yapmayan gebelerde maternal serum IL-6 ve beyaz küre düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 7).

	Bir hafta içinde doğum yapanlar		Bir hafta içinde doğum yapmayanlar		P (anlamlılık)
	mean	median	mean	median	
İnterlökin-6	24.1	17.1	57.7	23.1	0.185
Beyaz küre sayısı	11568.57	10480.0	12109.3	11700.0	0.582

Tablo 7. Bir hafta içinde doğum yapan ve yapmayan iki grubun maternal serum IL-6 ve Beyaz küre karşılaştırılması.

Çalışma grubundaki 2 hastada maternal serum IL-6 düzeyi, kontrol grubuna göre belirgin artış göstermesine rağmen, maternal serum IL-6 düzeyi total çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. İnterlökin-6'nın pozitif prediktif değerine ROC eğrisi kullanılarak bakıldığında eğri altında kalan alan sırasıyla 0.545, 0.369, 0.722 hesaplanmış. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Preterm eylemi belirleme açısından IL-6 için ROC eğrisi

(→Reference Line, → IL-6)

## XI. TARTIŞMA

Preterm eylem ve preterm doğum gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir obstetrik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Preterm doğumlar neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebidir. Preterm doğumu önleme gayretlerine rağmen, alta yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedavi yöntemleri nedeniyle her zaman yeterli sonuç alınmamaktadır. Doğum eylemi, myometrium aktivitesinin senkronizasyonu, serviksin yapısının değişikliğe uğraması ve bunları takibeden düzenli uterin kontraksiyonlar, servikal dilatasyon ve silinme ile karakterize bir olaylar zinciridir. Gebeliğin büyük bir kısmında myometrium kontraksiyonları baskılanmalı, serviks kapalı olmalı böylece gelişmekte olan fetüs, yeterli olgunluğa gelinceye kadar uterus içerisinde kalmalıdır. 1947’de Eastman tarafından ortaya atılan ‘ancak prematüriteye neden olan faktörler açıkça anlaşıldığı zaman prematüreliliği önlemeye yönelik ciddi girişimler yapılabilir’ görüşü günümüzde hala sorgulanmaktadır (30).

Preterm eylemin etiyojisi heterojen olmakla birlikte büyük bir hasta grubunda preterm eylemin sebebi hala bilinmemektedir. Bu nedenle tüm erken doğum eylemli hastaları tek grup gibi düşünmek ve tek bir tanı yöntemi ve tedavi şekli uygulamak doğru değildir. Amerikan Obstetrik ve jinekoloji derneği preterm eylem yönetiminde ‘yönetimde çok sayıda yöntem önerilse de, 40 yıldır preterm doğumun insidansı çok az değişmiştir. Preterm eylem yönetimindeki en iyi stratejilerle ilgili belirsizlikler devam etmektedir’ sonucuna varmıştır (22, 63).

Preterm eylemi önlemede öncelikle “gerçek” preterm eylemi tanımak ve belirlemek gereklidir. Çünkü preterm eylem tanısında kullanılan pek çok semptom, risk faktörü ve tanı testi normal gebeliklerde de karşımıza çıkabilmekte, bu nedenle pek çok yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar oluşabilmektedir. Bu durum bir yandan yanlış pozitif test sonuçları nedeniyle hastaların gereksiz tedavi görmesine neden olarak, kullanılan ilaçların maliyet ve yan etki sorunlarını gündeme getirmekte, öte yandan yanlış negatif sonuçlar ise gerçek erken doğum eylemi içindeki hastaların zamanında uygun tedavi merkezlerinde, uygun tedaviyi alabilme şanslarını azaltmakta hatta ortadan kaldırmaktadır. Bu bakış açısıyla son yıllarda değişik etiyojilere yönelik farklı biyokimyasal testler gündeme gelmiştir. Burada amaç, farklı etiyojilere yönelik testleri kullanarak, daha çok sayıda “gerçek” preterm eylemi belirlemek, bu şekilde hatalı test sonuçlarını olabildiğince ortadan kaldırmaktır.

Bu çalışmada, kullandığımız biyokimyasal testlerden serum IL-6 seviyesi klinik olarak üzerinde çalışılmış ve erken doğum eylemi ile ilişkisi incelenmiştir.

Bizim çalışmamızda, preterm eylem tanısı alan gebeler ile ek şikayeti bulunmayan normal sağlıklı gebeler karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında gravida, gebelik haftası, preterm eylem öyküsü, habitüel abortus öyküsü ve maternal serum IL-6 düzeyi yönünden istatistiksel fark bulunamamıştır. Maternal serum IL-6 düzeyinin iki grup arasında farklı olmaması, iki sebeple açıklanabilir.

Birincisi maternal serum IL-6 enfeksiyonlara sekonder artıyor olabilir ve çalışmaya enfeksiyonu olan hastalar dâhil edilmediği için, çalışma ve kontrol grubu arasında serum IL-6 seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayabilir. Literatürde bu konu ile ilişkili çalışmalar IL-6'nın çoğunlukla enfeksiyonlara sekonder artan bir sitokin olduğunu belirtmektedir (60, 61).

İkincisi maternal serum IL-6 düzeyinin enfeksiyon olmadan, diğer nedenlere ( diyabet, ateroskleroz, depresyon, Alzheimer hastalığı, sistemik lupus eritematozus vb.) bağlı artıyor olabilir (48, 49, 50, 51, 52). Çalışmamıza bu hastalıkları olan gebeler dahil edilmediği için maternal serum IL-6 düzeyi artmamış olabilir.

Çalışma grubundaki 22 gebeden 6'sinin (% 27.2) 7 gün içinde preterm doğum yapması nedeniyle, 7 ( 1 hafta ) gün içinde doğum yapan ve yapmayan iki grup karşılaştırıldığında, yaş, kilo, gravida, gebelik haftası, daha önce habitüel abortus öyküsü olup olmaması, maternal kan beyaz küre ve maternal serum IL-6 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel fark olmamasına rağmen iki grup arasında Bishops skoru istatistiksel olarak farklı çıkmıştır (P:0.014). Bu durum Bishops skorunun preterm doğumu tahmin edebileceği düşündürmektedir. Ancak total çalışma grubu ile kontrol grubu arasında Bishops skoru açısından istatistiksel fark bulunamadı.

Çalışma grubu ile kontrol grubundaki gebeler maternal kan beyaz küreleri yönünden karşılaştırıldıklarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (P: 0.024). Çalışmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubundaki gebelerde, enfeksiyonu olanlar dahil edilmediği için, beyaz küre sayısı sınırı, 15.000 mm<sup>3</sup> idi. Buna rağmen iki grup arasında fark bulunması, enfeksiyon olmadan gebelikte fizyolojik artan beyaz kürenin sayısının, preterm eylemi düşündürebileceği fikrini telkin etmektedir. Fakat çalışma grubu, bir hafta içinde doğum yapıp, yapmamasına göre iki gruba ayrıldığında iki grup arasında beyaz küre açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

IL-6'nın enfeksiyon dışı artabileceğini ileri süren bir çalışmada, pek çok proinflamatuvar sitokinin enfeksiyonla ilişkili preterm eylemde artmasının yanında, enfeksiyon dışı preterm eylemde ve hatta miadı tamamlamış doğumlarda da artabileceği ileri sürülmüştür (64). Preterm eylem ile term gebeler karşılaştırıldığında IL-6 düzeyinin preterm eylem grubunda artabileceği belirtilmiştir (65).



Literatürde birçok çalışma amnion sıvısında sitokin konsantrasyonuna yönelmiş, amnion sıvısında sitokinlerin enfeksiyona bağlı yükselebileceğini ve amnion sıvı kültüründen daha hızlı sonuç verebileceğini belirtmiştir (60, 61, 62). Fakat amniyosentez işlemi bir çok klinikte rutin kullanılmamakta ve önerilmemektedir (22). Servikovajinal yaymada IL-6 taranmasının daha az girişimsel ve daha güvenli olabileceği ileri sürülmüştür. Semptomatik gebelerde servikovajinal IL-6 konsantrasyonu ile preterm eylemi arasında belirgin ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur (66). Ancak servikovajinal sekresyonlarda IL-6 araştırması için gerekli spekulum muayenesi bir grup gebeler tarafından kabul görmemekte tek kan örneği ile serumdan biyokimyasal belirteçlerin bakılması hastalar tarafından daha çok tercih edilmektedir.

20.232 hastalık bir meta-analizde, 37 hafta öncesinde amnion zarı intakt, preterm eylem bulgularıyla gelen hastalarda, klinik kriterlerle veya gram boyama ile tanısı konmuş bakteriyel vajinozisle ilişkisi değerlendirilmiş, gebeliğin erken dönemindeki bakteriyel vajinozisin gebeliğin geç dönemdeki bakteriyel vajinozisten daha çok risk faktörü olduğu belirtilmiştir. 16 'ncı gebelik haftasından önce oluşan bakteriyel vajinoz, preterm eylem riskini 7 kat artırırken , 20. gebelik haftasında bu risk artışı 4 kat olmuştur. 32-34 'üncü gebelik haftalarında preterm eylem ile bakteriyel vajinozis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sonuçlar gebeliğin erken döneminde kronik bir enfeksiyon teorisini destekler görünsede, bakteriyel vajinozisi tarama ve tedavi etme konusu hala netlik kazanmamıştır (67).

475 hasta ile yapılan randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada, 24-32 'inci gebelik haftaları arası preterm eylem tanısı alan hastalarda, maternal serum IL-6, CRP ve Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) konsantrasyonlarına bakılmış, IL-6 ve CRP yüksekliğinin preterm eylem ve neonatal intraventricüler kanama için risk artışına neden olduğu belirtilmiştir (67). Aynı çalışmada yüksek maternal serum IL-6 düzeyi olan ve gebelik haftası terme ulaşarak, doğumu gerçekleştiren kadınlarda, neonatal intraventricüler kanama riski yüksek bulunmuştur.

Ayrıca preterm eylem veya PPRM ile komplike gebelerde maternal serum IL-6, CRP ve MMP-9 yüksekliği arasında tutarlı bir ilişki tespit edilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda, çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ve kilo açısından istatistiksel fark bulundu ( yaş için P: 0.026, kilo için P: 0.037 ), gebelik haftaları açısından istatistiksel fark bulunmadı. Maternal serum IL-6 düzeyi gebelik haftasına göre değişiklik gösterebilmektedir. Gebelik haftası artıkça artabilmektedir (68, 69, 70, 71). Bu nedenle çalışma ve kontrol grubundaki gebelerin gebelik haftaları eşit tutulmaya çalışılmıştır.

Literatürde yaş ile birlikte preterm eylemin arttığını belirten bir çok çalışma bulunmaktadır (72, 73, 74). Fakat bizim çalışmamızda çalışma grubunun yaş mean değeri; 26.7, median değeri; 27.5, kontrol grubunun yaş mean değeri; 30.7, median değeri; 30.5 idi. Çalışma grubunun kilo mean ve median değerlerinin düşük oluşu literatürün görüşünü desteklememektedir.

7871 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kilo artışı ile birlikte preterm eylemin artışı belirtilmektedir (75). Fakat bizim çalışmamızda çalışma grubunun kilo mean değeri; 66.2, median değeri; 68.5, kontrol grubunun kilo mean değeri; 73.3, median değeri; 70.5 idi. Çalışma grubunun kilo mean ve median değerlerinin düşük oluşu, bu görüşü desteklememektedir.

Bir derleme çalışmada, kadınlarda yaş ile birlikte IL-6 düzeyinin östrojen azalmasına bağlı özellikle menapozda artacağı belirtilmektedir (76). Fakat bizim çalışmamızda çalışma grubunun IL-6 mean değeri; 47, median değeri; 23.1, kontrol grubunun IL-6 mean değeri; 23.6, median değeri; 23.1 idi. Çalışma grubunun gerek yaş, gerekse IL-6 mean ve median değerlerinin düşük oluşu, bu görüşü desteklememektedir.

Bir çalışmada obezlerde IL-6 düzeyi, normal kilolu kadınlara göre yüksek bulunmuş ve bu obez kadınlar zayıfladığında, IL-6 düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda, çalışma grubunun gerek kilo, gerekse IL-6 mean ve median değerlerinin düşük oluşu, bu görüşü desteklememektedir.

## **XII. SONUÇ**

Preterm eylem olduğu düşünölen gebelerde tanı doğrulanmalı, gerçek preterm eylem olup olmadığı ortaya konularak hasta gereksiz ilaç tedavisi, buna bağlı ilaç maliyeti ve ilaç yan etkilerinden korunmalıdır. Gerçek preterm eylem olanlar ise tedavi edilmelidir.

Mevcut bilgiler preterm eylemde maternal enfeksiyon varlığında serum IL-6 artışını desteklemektedir. Enfeksiyon tespit edilmeyen preterm eylemdeki hastalarda, IL-6 ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

### XIII. KAYNAKLAR

1. Ananth CV, Liu S, Joseph KS , et al:A comparison of fetal and infant mortality in the United States and Canada.Int J Epidemiol 38 (2):480 , 2009
2. İngerfinger JR:Prematurity and the legacy of intrauterine stress.N Engl J Med 356;2093,2007
3. Macdorman MF, Mathews TJ;recent trends in infant mortality in the united states, NCHS Data Bief, No:9 Hyattsville, MD , National Center For Health Statistics, 2008
4. Martin JA, Menacker F:Expanded health data from the new birth certificate. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, MD, National center for Health Statistics, 2004-2007
5. Brenner D , Kattwinkel J , Denson S, et al:Teextbook of Neonatal resuscitations, 4 th ed.Elk Grove Village IL, American Academy of pediatrics, 2000
6. Vohr BR, Allen M:Extreme prematurity-the continuing dilemma.N Engl J Med 352:71 , 2005
7. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al:Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthiweight infants with neonatal infection. JAMA 292:2353, 2004
8. Marlow N,Wolke D, Bracewell MA, et al:Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth.N Engl J Med 352:9 , 2005
9. Lee HC , Gould JB:Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates, Obstetrics & Gynecology, 2006, 107 , (1) , 97-105
10. Cazan-London G, Mozurkewich EL, Xu X, et al:Willingness or unwillingness top erform cesarean section for impending preterm delivery at 24 weeks gestation:A cost-effectiveness analysis.Am J Obstet Gynecol 193 (3):1187, 2005
11. McLntire DD, Leveno KJ:Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term.Obstet Gynecol 111:35, 2008

12. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, et al: Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 154 (2):169, 2009
13. Behrman RE, Butler S, eds: *Preterm birth: Causes, consequences, and prevention*. Washington, DC, National Academics Press, 2007
14. American College of Obstetricians and Gynecologists: *Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 31*. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001.
15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: *Preterm birth 1: Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet* 271:75, 2008b
16. Goepfert AR, Jettcoat MK, Andrews W et al: *Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol* 104:777, 2004
17. Copper RL, Golderberg RL, Davis RO, et al: *Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol* 162:748, 1990
18. Iams JD, Stilson R, Janson FF, et al: *Symptoms that precede preterm labor and preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol* 162:486, 1990
19. Kragt H, Keirse MJ: *How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery. Br J Obstet Gynecol* 97:317, 1990
20. Iams JD, Johnson FF, Parker M: *A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. Obstet Gynecol* 84:227, 1994
21. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Perinatal Care*, 4th ed. Elk Grove Village, IL, 1997, 100
22. American College of Obstetricians and Gynecologists: *Management of preterm labor. Practice Bulletins* 43, May 2003

23. American Academy of pediatrics (AAP) Committee on Fetus and Newborn and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Obstetric Practice. Guidelines for Perinatal Care, 6 th ed. Elk Grove Village, IL, 2008
24. Cook CM, Elwood DA: A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 103:16 , 1996
25. Buekens P, Alexander S, Boutsen M , et al: Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 344:841 , 1994
26. Iams JD , Goldenberg RL, Meis PJ , et al: The length of the cervix and risks of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 334:567 , 1996
27. Owen J, Iams JD, Hauth JC: Vaginal sonography and cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol* 188:586 , 2003
28. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot M de L, et al: Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol* 105:532 , 2005
29. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm labor. *Technical Bulletin* 206 , June 1995
30. Creasy RK, Liggins CC, A etiology and management of preterm labor. In Stallwothy J , Bourne G (eds). *Recent advances in Obstetric and Gynecology* . London. Churchill Livingstone , 13, 1979.
31. Romero R , Mazor M. Infection and preterm labor. *Din Obstetric and Gynecol* , 1988;31:533.
32. Lockwood CJ , Dudenhausen JW. New approaches to the prediction of preterm delivery. *J Perinat Med* 1993;21:441.
33. Hilier SL, Witkin SS , Krohn Ma , et al. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery , amniotic fluid infection , histologic chorioamnionitis and chorrioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993;81:941.
34. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR , et al: Fetal Fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J M ed* 325:669 , 1991
35. Ferguson-Smith AC, Chen YF, Newman MS, May LT, Sehgal PB, Ruddle FH ."Regional localization of the interferon-beta 2/B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21". *Genomics* 2 (3): 203–208. April 1988.

36. Van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF "Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia". *J Infect Dis* 176 (2): 439–444. 1997.
37. Febbraio MA, Pedersen BK ."Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?". *Exerc Sport Sci Rev* 33 (3): 114–119. 2005.
38. Petersen AM, Pedersen BK ."The anti-inflammatory effect of exercise". *J. Appl. Physiol.* 98 (4): 1154–1162. April 2005.
39. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG ."Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier". *Neurosci. Lett.* 179 (1–2): 53–6. September 1994.
40. Benedict C, Scheller J, Rose-John S, Born J, Marshall L "Enhancing influence of intranasal interleukin-6 on slow-wave activity and memory consolidation during sleep". *FASEB J.* 23 (10): 3629–3636. October 2009.
41. Heinrich PC, Behrmann, I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L "Interleukin-6 type cytokine signalling through the gp130(Jak/STAT pathway)". *Biochem. J.* 334: 297–314. 1998.
42. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T ."Interleukin-6 family of cytokines and gp130". *Blood* 86 (4): 1243–54. 1995.
43. Heinrich PC, Behrmann I, Haan, S, Hermanns, HM, Müller-Newen G, Schaper, F ."Principles of interleukin-6-type cytokine signalling and its regulation". *Biochem. J.* 374 (Pt 1): 1–20.. 2003.
44. Schwantner A, Dingley AJ, Ozbek S, Rose-John S, Grötzinger J ."Direct determination of the interleukin-6 binding epitope of the interleukin-6 receptor by NMR spectroscopy". *J. Biol. Chem.* 279 (1): 571–576. January 2004.
45. Schuster B, Kovaleva M, Sun Y, Regenhard P, Matthews V, Grötzinger J, Rose-John S, Kallen KJ "Signaling of human ciliary neurotrophic factor (CNTF) revisited. The interleukin-6 receptor can serve as an alpha-receptor for CTNF". *J. Biol. Chem.* 278 (11): 9528–9535. March 2003.
46. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T "Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130". *Cell* 58 (3): 573–581. August 1989.

47. Kallen KJ, zum Büschenfelde KH, Rose-John S . "The therapeutic potential of interleukin-6 hyperagonists and antagonists". *Expert Opin Investig Drugs* 6 (3): 237–266. March 1997.
48. Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T "Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent?". *Diabetes* 54 ( 2): (114–24). December 2005.
49. Dubiński A, Zdrojewicz Z "[The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis]" (in Polish). *Pol. Merkur. Lekarski* 22 (130): 291–4. April 2007.
50. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctot KL . "A meta-analysis of cytokines in major depression". *Biological Psychiatry* 67 (5): 446–457. March 2010.
51. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N "A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease". *Biological Psychiatry* 68 (10): 930–941. November 2010.
52. Tackey E, Lipsky PE, Illei GG "Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus". *Lupus* 13 (5): 339–343. 2004.
53. Smith PC, Hobisch A, Lin DL, Culig Z, Keller ET "Interleukin-6 and prostate cancer progression". *Cytokine Growth Factor Rev.* 12 (1): 33–40. March 2001.
54. Nishimoto N "Interleukin-6 in rheumatoid arthritis". *Curr Opin Rheumatol* 18 (3): 277–281. May 2006.
55. "Cancer Patients Typically Have Increased Interleukin-6 Levels". American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Abstracts 8632 and 8633. Medscape.com. 2006-06-26.
56. Barton BE "Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes". *Expert Opin. Ther. Targets* 9 (4): 737–752. August 2005.
57. Smolen JS, Maini RN "Interleukin-6: a new therapeutic target". *Arthritis Res. Ther.* 8 Suppl 2: (5). 2006.
58. Winkler M Role of cytokines and other inflammatory mediators *BJOG: and International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 10 (20). 118-123 April , 2003



59. Keelan J.A, Blumenstein M, Helliwell R.J.A, Sato T.A, Marvin K.W and M. D. Mitchell Cytokines, Prostaglandins and Parturition-A Review Placenta , 24, Supplement A, Trophoblast Research, 17, (33)-(46) , 2003
60. Romero 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 169:805 , 1993
61. Andrews WW, Hauth JC,Goldenberg RL , et al: 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 173:606 , 1995
62. Yoon BH , Yang SH , Jun JK , et al:Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count , and temperature in preterm labor:A comparison with amniotic fluid white blood cell count. Obstet Gynecol 87:231 , 1996
63. American College of Obstetricians and Gynecologists:Late-preterm infants.Committee opinion 404 , April 2008
64. Keelan J.A, Blumenstein M, Helliwell R.J.A, Sato T.A, Marvin K.W and M. D. Mitchell Cytokines, Prostaglandins and Parturition-A Review Placenta , 24, Supplement A, trophoblast research, 17, (33)-(46). 2003.
65. Laham N, Rice GE, Bishop GJ, Hansen MB, Bendtzen K,Brennecke SP, Elevated plasma interleukin 6: A biochemical marker of human preterm labor. Gynecol Obstet Invest 36:145-47 , 1993
66. Coleman M.A.G, Jeffrey A. Keelan et al. Predicting preterm delivery comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology 95 , 154-158 , 2001

67. Leitich H et al, Bacterial vaginosis as risk factor for preterm delivery A meta analysis, *Obstetrics and Gynecology* 189 (1): (139)-(147)  
Yoram Sorokin, MD.,Roberto Romero, M.D.,Lisa Mele, Sc.M.,RonaldJ Wapner , MD.,Jay S.lams, M.D.,Donald J. Dubley, M.D., Catherine Y. Spong, M.D.,Alan M. Peaceman, M.D. Kenneth J. Leveno, M.D., Margaret Harper, M.D.,M.S.,Steve N. Caritis, M.D.,Menachem Miodovnik, M.D., brian M. Merces M.D., John M. Thorp, M.D., Mary Jo O’Sullivan, M.D., Susan M. Ramin, M.D., Marshall W. Carpenter, M.D., Dwight J.Rouse, M.D.,Baha Sibai, M.D., and Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network NIH Public Access *Am J Perinatal* September;27 (8):631-640 doi:10.1055/0030-1249366. 2010
68. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsey JE et al. Short and long term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 708-714.
69. Laskowska M, Laskowska K, Gorzelak B, Oleszczuk J. Comparative analysis of the maternal and umbilical interleukin-8 levels in normal pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine normal growth and intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20 (7): 527-532
70. Casart CY, Tarrazzi K, Camejo MI. Serum levels of interleukin-6, interleukin-1 $\beta$  and Human chorionic gonadotropin in pre-eclamptic and normal pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (5): 300-303.
71. Huang X, Huang H, Dong M, Yao Q, Wang H. Serum and placental interleukin-18 are Elevated in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2005; 65: 77-87.
72. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric Outcome Ben Chong-Pun Chan , Terence Tsz-Hsi Lao, Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Hong Kong, Queen, Mary Hospital, Hong Kong Received 9 April 2008

73. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age Barbara Luke<sup>1,3</sup> and Morton B. Brown<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>University of Miami School of Nursing and Health Studies, Coral Gables, and Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Pediatrics, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA and <sup>2</sup>Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA, Presented at the 62nd Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine, New Orleans, Louisiana, October 21–25, 2006.
74. Epidemiologic risk factors for preterm delivery. Eliyahu S, Weiner E, Nachum Z, Shalev E. Source Department of Obstetrics and Gynecology, HaEmek Medical Center, Afula, Israel, *Isr Med Assoc J.* 2002 Dec;4(12):1115-7.
75. Contribution of overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes in a multi-ethnic cohort: population attributive fractions for Amsterdam. Djelantik A, Kunst A, van der Wal M, Smit H, Vrijkotte T. Source Department of Public Health, Academic Medical Centre, Amsterdam Public Health Service Amsterdam, Department of Epidemiology, Documentation and Health Promotion, Amsterdam Julius Centre, University Medical Centre, Utrecht, the Netherlands.
76. Age-Associated Increased Interleukin-6 Gene Expression, Late-Life Diseases, and Frailty Annual Review of Medicine, William B. Ershler<sup>1</sup> and Evan T. Keller<sup>2</sup> <sup>1</sup>The Institute for the Advanced Studies in Aging and Geriatric Medicine, Washington DC 51: 245-270 (February 2000)
77. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss<sup>1</sup> Jean-Philippe Bastard, Claude Jardel, Eric Bruckert, Patricia Blondy, Jacqueline Capeau, Martine Laville, Hubert Vidal and Bernard Hainque Address correspondence and requests for reprints to: Dr. Jean-Philippe Bastard, M.D., Ph.D., Service de Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France.

## XIV. HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTA ONAMI)

---

### **ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI):**

26.gebelik haftası ile 34. gebelik haftası arası Preterm Eylem tanısı alan gebelerde maternal serum İnterlökin-6 seviyesinin araştırılması.

### **Gönüllünün Baş Harfleri:**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

### **BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin (hastanızın) aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

## **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız.**

**Konu:** 24.gebelik haftası ile 34. gebelik haftası arası Preterm Eylem tanısı alan gebelerde maternal serum İnterlökin-6 seviyesinin araştırılması.

**Amaç** Preterm Eylem gebelik açısından ve Preterm Eylem sonucu erken doğan Yenidoğanın problemleri nedeniyle hala önemli bir tıbbi problem olarak karşımıza çıkmaktadır.Hastalığın tanısının konmasında net tanı kriterlerinin oluşmamış olması ve yeterli labatuvar tetkiklerinin olmaması nedeniyle yanlış tanı alarak gereksiz hastanede yatma maliyetlerinin oluşması veya yetersiz tanı alarak tedavi başlanamaması nedeniyle maternal neonatal veya ekonomik zararlı sonuçlar doğuran problemler oluşmaktadır.Yeni tanı yöntemleri bulunarak bu zararın azaltılması veya ortadan kaldırılması..

## **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Gebeliğinizin erken doğum ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağıının anlaşılması ve erken doğumun anlaşılması için kan tetkiki yapılması

## **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Sizin (hastanızın) kan vermeyi kabul etmeniz gerekiyor.

## **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Çalışmaya katılmanızın hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır. Riksler rutin kan alınması işlemindeki riskler kadardır.

## **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğimin veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilceğimin bilincindeyim. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartişacağım.

## **ÇALIşMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna detilmeyecektir.

## **KİŐİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kiŐisel bilgilerinizi (“alışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız.

Doktorunuz alışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkına sahiptir. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahiptir.

Eğer onayınızdan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kiŐilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyici firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİ  
VEYA KİŞİLER:**

Adı, Soyadı ve telefon numaraları:

Yüksel IŞIK 0362 3121919 / 2413

## XV . ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

### (PRETERM EYLEMDE MATERNAL IL-6 BAKILMASI)

Hastanın Adı ve Soyadı:

Hasta No:

Yaş:

Kilo:

Telefon Numarası:

G(Gravide)...P(Parite)...A(Abortus)...Y(Yaşayan)...E(Ektopik)

Ultrasound Bulguları:

BPD:

FL:

AMI:

Fetal Pozisyon:

Tahmini Fetal Ağırlık:

Görülen Fetal Anomali olup olmadığı:

Daha Önce Preterm Eylem Öyküsü?:

Maternal Sistemik Enfeksiyon Öyküsü?:

Maternal Membran Ruptürü Öyküsü?:

Uterin Kontraksiyon Sıklığı:

Muayene Bulguları:

Servikal Silinme:

Servikal Açıklık:

Aktif Amnion Gelişi:

Fetal Başın Seviyesi:

Önde Gelen Kısım:

Bishops Skoru:

Laba: WBC:

Hb:

Plt

Verilen Tedavi:



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU


Sayı:

24.11.2011

Sayın Yrd. Doç. Dr. Handan ÇELİK

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz 26.gebelik haftası ile 34. gebelik haftası arası Preterm Eylem tanısı alan gebelerde aynı hafta aralığında normal gebelere göre maternal serum İnterlökin-6 seviyesinin araştırılması başlıklı Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu 2011/ 345 Karar nolu Biyokimya çalışma nitelikli araştırma projeniz:. Amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre incelenmiş etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına; çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 11.08.2011 tarihli etik komisyonumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.

  
Prof.Dr.Abdülkerim BEDİR  
Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu  
Başkanı