

# Preterm doğumu öngörmeye maternal serum ve servikovajinal sıvıda interlökin-17, migrasyon inhibitör faktör ve monosit kemotaktik protein-1 düzeyi ölçümlerinin değeri

[Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: Analysis of interleukin-17, migration inhibitory factor, monocyte chemotactic protein-1 in maternal serum and cervicovaginal fluid]

Abdullah Karaer<sup>1</sup>,  
Onder Celik<sup>1</sup>,  
Cagdas Dogan<sup>1</sup>,  
İbrahim Halil Ozerol<sup>2</sup>;  
Omer Yavuz Simsek<sup>1</sup>;  
Ebru Celik<sup>1</sup>,  
Elif Ozerol<sup>3</sup>,  
Ercan Yılmaz<sup>1</sup>,  
İlgin Turkuoğlu<sup>1</sup>

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum, <sup>2</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji  
<sup>3</sup>Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

**Dr. Abdullah Karaer**

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
44315, Malatya, Türkiye  
Tel. +90 422 3410660 /4707  
Faks. +90 422 3410728  
E-posta. karaer @ inonu.edu.tr

Kayıt Tarihi: 29 Aralık 2011; Kabul Tarihi: 22 Şubat 2012  
[Registered: 29 December 2011; 22 February 2012]

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, preterm doğumu öngörmeye maternal serum ve servikovajinal sıvıda interlökin (IL)-17, migrasyon inhibitör faktör (MIF) ve monosit kemotaktik protein (MCP)-1 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ekim 2010- Ekim 2011 tarihleri arasında preterm eylem nedeniyle yatırılarak gözlem altına alınan tek gebeliğe sahip, 26-34 gebelik haftaları arasında 44 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların transvajinal ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluk değerleri kaydedildi. Serum ve servikovajinal sıvıda IL-17, MIF, ve MCP-1 düzeyleri enzim bağılı immün assay (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Bu değerlerin 7 gün içinde doğumu saptama değerleri analiz edildi.

**Bulgular:** 44 hastanın 15'inde (%34) 7 gün içerisinde ve 17'sinde (%39) ise 34 haftadan önce doğum gerçekleşti. Medyan servikal uzunluk 7 gün içinde doğum yapan hasta grubunda, 7 günden sonra doğum yapan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulundu (ortanca: 18 mm (aralık: 5- 27 mm) ve ortanca: 27 mm (aralık: 9- 44 mm), sırasıyla; p=0.001). Ne serum ne de servikovajinal sıvı IL-17, MIF, MCP-1 düzeyleri açısından iki grup açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Sonuçlar:** Preterm doğumu ön görmede, serum veya servikovajinal IL-17, MIF ve MCP-1 düzeyleri transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümüne ilave bir katkı sağlamamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** İnterlökin-17, migrasyon inhibitör faktör, monosit kemotaktik protein-1, preterm eylem, servikal uzunluk.

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## ABSTRACT

**Background:** To analyze whether, interleukin (IL)-17, migration inhibitory factor (MIF), monocyte chemotactic protein (MCP)-1 in maternal serum and cervicovaginal fluid, can identify women in preterm labor with intact membranes who will deliver spontaneously within 7 days of sampling.

**Material and Methods:** Forty-four (44) singleton pregnancies between 26-34 weeks of gestation that had threatened preterm labor, enrolled from October 2010 and October 2011. Cervical length was evaluated with transvaginal ultrasonography. Serum and cervicovaginal fluid IL-17, MIF, and MCP-1 were measured with the use of enzyme linked immune assay. Subjects were followed up for premature delivery within 7 days.

**Results:** Seventeen of 44 patients (39%) had preterm delivery and 15 of 44 (34%) delivered within 7 day from admission. The only significant predictor for establishment of preterm delivery within 7 days was cervical length. The median cervical length was 18 mm (range: 5-27) in women who delivered in 7 days and 27 mm (range: 9-44) in women who delivered beyond 7 days of presentation (p=0.001). There was no association between serum and cervicovaginal fluid IL-17, MIF and MCP-1 levels and preterm delivery within 7 days.

**Conclusions:** Cervical length could serve as a predictive factor for the progress of threatened preterm labor to true preterm labor. Serum and cervicovaginal fluid IL-17, MIF and MCP-1 can not be used to differentiate true preterm labor.

**Key Words:** Cervical length, interleukin-17, migration inhibitory factor, monocyte chemotactic protein-1, preterm birth.

**Conflict of interest:** The authors do not have a conflict of interest.

## Giriş

Preterm doğum, gebeliğin 20- 37. gebelik haftaları arasında meydana gelen doğumlara verilen addır. Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğumlar %12- 13 oranında iken, Avrupa ve diğer gelişmiş kabul edilen ülkelerde bildirilen oran %5-9 arasında değişmektedir [1]. Ülkemizde her yıl doğan yaklaşık 1,3 milyon bebekten en az 130.000'inin düşük doğum ağırlıklı (2500 g altında), bunların da 2/3'ünün 'prematüre' olduğu bildirilmiştir [2,3]. Preterm doğumla ilgili risk faktörleri ve olası mekanizmalarla ilgili bilgi birikimindeki artışa karşın, preterm doğum tüm dünya da hala çözüm üretilmeyen en önemli obstetrik problemlerden biridir. Preterm doğumlar, perinatal mortalitenin %75'inden, uzun dönem morbiditenin ise yarıdan fazlasından sorumludur. Preterm doğum sonucu dünyaya gelen bebeklerin çoğu günümüzde yaşatılabilmekle birlikte; bu bebekler nörogelişimsel hasar, solunum ve sindirim sistemine ait komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır [4].

Spontan preterm doğum riskini öngörme ve yüksek riske sahip kadınların tedavisi günümüz obstetrik pratiğinde hala çözüm sağlanamamış önemli bir problemdir. Spontan preterm doğumu başarılı biçimde öngörebilmeyi sağlayacak etkin belirteçlerin bulunmasının gerekliliği aşikârdır. Yapılan çalışmalar maternal ve fetal serum, amniyotik sıvı ve servikal sıvıdaki sitokin ve diğer protein düzeylerinin hem term hem de preterm doğumda rol oynayabileceğini göstermektedir [5,6]. Bu amaçla tüm dünya da pek çok serolojik ve biyokimyasal belirteç üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir [7]

İnterlökin (IL) -17 pro-inflamatuar bir sitokin olup, inflamasyonla ilgili pek çok medyatörün ekspresyonunu indükler [8,9]. IL-17'nin immün sistemin düzenlenmesindeki önemine dair artan delillerin yanı sıra, inflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kanserde aktif rol oynayabileceği de bildirilmiştir [10]. Migrasyon inhibitör faktör (MIF) tanımlanan ilk sitokin olup, lenfositler tarafından salgılanır ve makrofajların random migrasyonunu ihibe eder [11]. İnsanda immün hücreler dışında ön hipofiz bezi, plasenta ve fetal membranları içeren pek çok doku tarafından salgılanan MIF'in inflammatuar ve antiinflammatuar olaylar arasındaki dengede kritik rol oynayabileceği bildirilmiştir [12]. Monosit kemotaktik protein (MCP) -1 kemokin ya da kemoatraktan sitokin grubundan olup, bu grup sitokinler küçük protein yapısındadır ve inflammatuar reaksiyon ve immünite ile ilişkili lökosit aktivasyonu ve migrasyonunu kontrol eden intrasellüler haberci olarak görev yapar [13]. Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör olarak da bilinen MCP-1'in, hedef hücre spesifitesi nedeniyle mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize ateroskleroz, romatoid artrit, alerjik hastalıklar gibi pek çok hastalıkta rol oynadığı gösterilmiştir [13].

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda IL-17, MIF ve MCP-1'in preterm doğumda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir [14,15]. Bu çalışmada, preterm eylemdeki hastaların serum ve servikovaginal yıkama sıvılarında

IL-17, MIF ve MCP-1 düzeylerinin tek başlarına veya transvaginal ultrasonografi kullanılarak yapılan servikal uzunluk ölçümü ya da anamneze dayalı risk faktörleri ile birlikte preterm doğumu öngörmedeki gücünün saptanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu ileriye yönelik kohort çalışmaya, preterm eylem tanısıyla Ekim 2010- Ekim 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde yatırılarak gözlem altına alınan, 26- 34 gebelik haftaları arasında, tek gebeliğe sahip 44 hasta dâhil edilmiştir.

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Etik Kurulu'nun 2010/111 araştırma protokol numaralı izninin alınmasından sonra yapılmıştır. Tüm hastalar çalışmanın amacı açıklanarak, bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir.

Preterm eylem düzenli uterin kontraksiyonlara (eksternal tokografide 20 dakikalık bir takipte en az 3 adet uterin kontraksiyon mevcudiyeti), vaginal muayenede servikal değişikliklerin (servikal silinme, dilatasyon veya her ikisi birlikte) eşlik etmesi ve membranların intakt olması hali olarak tanımlandı. Preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olan, aşikar vaginal kanaması olan, uterin anomalisi olan, servikal açıklığı 3 cm, silinmesi %80'in üzerinde olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Diğer dışlama kriterleri; çoğul gebelikler, herhangi bir enfeksiyon bulgusunun saptanması, NST'de güven vermeyen NST bulgusunun görülmesi, intrauterin gelişme geriliği tanılı veya konjenital malforme fetusa sahip olma, diyabetes mellitus, pre-eklampsi, plasenta dekolmanı gibi ek hastalıklara sahip olmaydı.

Yukarıda belirtilen kriterler uyarınca preterm eylem tanısı konan hastalardan detaylı anamnezin alınmasını takiben tam bir fizik muayene yapıldı. Gebelik yaşı son adet tarihinin ilk günü esas alınarak ve bu ölçüm eğer varsa ilk trimester ya da erken ikinci trimester ultrasonografik ölçümlerin sonucu ile teyit edilerek saptandı. Vaginal muayene esnasında 6.0 MHZ transvaginal ultrasonografi (Mindray UMT-200, Çin) ile servikal uzunluk ölçümü gerçekleştirildi. Ölçüm hastalar dorso-litotomi pozisyonunda, mesaneleri boşaltılmış ve transduser prob ile servikse herhangi bir bası yapılmadan gerçekleştirildi.

Herhangi bir tokolitik tedaviye ya da kortikosteroid tedavisine başlamadan önce, rutin tetkiklere ilave olarak hastalardan 5 ml kan örneği ve 5 ml servikovaginal yıkama sıvı örneği alındı. Kan örnekleri 15 dakika 1000 g, servikovaginal sıvı örnekleri 20 dakika 1000 g 'de santrifüj edildi. Bu örnekler çalışılincaya kadar -80°C'de saklandı. Preterm eylem tanısı konan olgular; monitorize edilerek uterus kontraksiyonları ve fetal kardiyak aktiviteleri gözlem altına alındı. Hastalara öncelikle yatak istirahati ve hidrasyon tedavisi uygulandı. 44 hastanın 41'ine kortikosteroid tedavisi (betametazon 3 mg x 2) uygulandı. Hidrasyon tedavisi sonunda kontraksiyonları gerile-

meyen ve yapılan incelemelerde herhangi bir kontrendikasyon saptanmayan 40 hastaya tokolitik tedavi başlandı. Tedaviye 10 mg dil altı ve 20 mg oral toplam 30 mg nifedipin yükleme dozu ile başlandı, ardından 4x 10 mg Nidilat idame tedavisi uygulandı. Yükleme dozundan iki saat sonunda uterin kontraksiyonlar tokodinamometrik kayıta sebat ediyor ise medikasyon başarısız kabul edilip Magnezyum sülfat tedavisine geçildi. 150 cc Medifleks içerisinde 6 g Magnezyum sülfat 20 dakika içinde bolus şeklinde gidecek şekilde tedaviye başlandı. Daha sonra saatte 2 g'dan Magnezyum idame tedavisine geçildi. Uterin kontraksiyonlar duruncaya kadar herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmadıkça doz maksimum doz olan 4 g/saat'e kadar artırıldı. Tedaviye kontraksiyonlar durduktan sonra 24 saat daha devam edildi. Uterin aktivitenin tokoliz uygulamasının başlamasından 48 saat ya da daha fazla sürede durdurulması tokolizde başarı olarak tanımlandı. Buna karşın; maksimum doza rağmen kontraksiyonların kesilmemesi, tedavi esnasında membran rüptürü gelişmesi servikal açıklığın 4 cm'nin üzerine çıkması veya medikasyonun kesilmesini gerektirecek önemli yan etkilerin oluşması başarısızlık olarak kabul edildi. IL-17, MIF ve MCP-1 düzeyleri uygun kitler aracılığıyla enzime bağlı immün sorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Bu analizleri gerçekleştiren kişi bu konuda yeterince deneyime sahip olup, kadınlara ait klinik verilerden habersizdi.

### ***İstatistiksel yöntem***

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 paket programına kodlanarak girildi. Verilerin parametrik varsayımları yerine getirip getirmediğini incelemek için normal dağılıma uygunluk ve varyans homojenliği testleri yapıldı. Sonuçlar medyan ve dağılım aralığı (minimum ve maksimum değerler) olacak şekilde verildi. Verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılmasında 'Ki-kare, Fisher kesin ki-kare testi, Student t testi ve Mann-Whitney U testi' kullanıldı. İstatistikî anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### **Bulgular**

Bu çalışmada, preterm eylem nedeniyle hastanede yatarak takibe alınan 44 hastaya ait hem serum hem de servikovaginal sıvı IL-17, MIF, MCP-1 değerleri, hastaların transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilen servikal uzunluk değerleri, preterm doğum için artmış risk oluşturabilecek maternal özellikleri bir arada değerlendirilmiştir. Bu değerlerin 7 gün içerisinde gerçekleşecek doğumları öngörmedeki etkinlikleri analiz edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edildikleri gebelik haftaları ortanca 31 3/7 hafta (aralık: 26 0/7 hafta ile 33 6/7 hafta) arasında; doğum yaptıkları gebelik haftası ortanca 36 1/7 hafta (aralık: 27 5/7 ve 40 4/7) idi. Doğum 44 hastanın 15'inde (%34) 7 gün içerisinde ve 17' sinde (%39) ise 34 haftadan önce gerçekleşti. Sezaryanla doğum oranı 7 gün içinde doğum yapanlarda %40 (15 hastanın 7'sinde); 7 günden sonra doğum yapanlarda %58 (29 hastanın 17'sinde) idi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait klinik özellikler Tablo 1' de verilmiştir. 7 gün içerisinde doğum yapan hastalar, 7. günden daha sonra doğum yapan hastalarla karşılaştırıldığında iki grup arasında anne yaşı, vücut kitle indeksi, meslekleri, aylık gelir ve eğitim düzeyleri açısından bir fark yoktu. Daha önceki gebelik ve doğum sayıları açısından da iki grup birbirine benzerdi. Preterm doğum öyküsü, ilk trimester kanama öyküsü, sigara alışkanlığı gibi preterm doğum için artmış risk faktörü içeren özellikler açısından iki grup arasında bir fark saptanmadı. Medyan servikal uzunluk 7 gün içinde doğum yapan hastalarda 7. günden sonra doğumu gerçekleştiren hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulundu (ortanca: 18 mm (aralık: 5- 27 mm) karşın ortanca: 27 mm (aralık: 9- 44 mm), sırasıyla;  $p = 0.001$ ).

Preterm eylem nedeniyle başvuran hastalardan 7 gün içinde doğum yapanlar ile 7. günden daha sonra doğum yapanlar karşılaştırıldığında, iki grup arasında ne serum ne de servikovaginal sıvı IL-17, MIF, MCP-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 2).

### **Tartışma**

Preterm doğum perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Preterm doğuma bağlı komplikasyonlar sadece perinatal dönemi değil tüm yaşamı etkileyen sonuçlara yol açabilir [16]. Erken dönemde sebrebral palsy, mental retardasyon, görme ve işitme duyu kaybı gibi nörogelişimsel sekeller, çocukluk ve adolesan döneminde kognitif bozukluklar, akademik başarısızlık, hastalıklar nedeniyle sık tıbbi desteğe başvurma preterm doğanlarda siktir [16]. Erken dönemde sebrebral palsy, mental retardasyon, görme ve işitme duyu kaybı gibi nörogelişimsel sekeller, çocukluk ve adolesan döneminde kognitif bozukluklar, akademik başarısızlık, hastalıklar nedeniyle sık tıbbi desteğe başvurma preterm doğanlarda siktir [16]. Bunun yanı sıra prematürite tüm aileyi psikososyal yönden olumsuz etkileyen, aynı zamanda büyük bir ekonomik kayba neden olan en önemli obstetrik problemlerden biridir.

Spontan preterm doğum riskini ön görme ve yüksek riske sahip kadınların tedavisi günümüz obstetrik pratiğinde hala çözüm sağlanamamış önemli bir problemdir. Bu amaçla geliştirecek ideal bir modelin mümkün oldukça az invaziv girişim içermesi, fetal ve maternal gereksiz müdahaleleri minimuma indirebilecek yüksek duyarlılık ve belirliliğe sahip olması gereklidir. Epidemiyolojik verilere, anamneze ve klinik risk faktörlerine dayalı risk skorlama sistemleri ile preterm eylemdeki hangi hasta grubunun tokolitik, kortikosteroid gibi tedavilerden fayda göreceğinin ya da üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına sevk edilmesi gerektiğinin saptanması amaçlanmaktadır. İlave olarak düşük risk grubunda kalan hastalarda gereksiz tedavi ve müdahalelerden kaçınılması hedeflenmektedir [17]. Ancak bu temelde geliştirilen skorlama sistemlerinin duyarlılık ve pozitif testin tah-

**Tablo 1.** 7 gün içerisinde ve sonrasında doğum yapan kadınlara ait klinik karakteristik özelliklerinin dağılımı

Değişken	7 gün içinde doğum yapan grup (n=15)	7 günden sonra doğum yapan grup (n= 29)	p
Anne yaş (yıl)	25 (18-45)	25 (16-40)	0.97
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	23.4 (17.9-31.1)	22.5 (18.4-33.3)	0.19
Meslek	1 (%7)	3 (%10)	1.00
Aylık gelir (TL)	1000 (600-4000)	1000 (500-3000)	0.17
Okul (yıl)	6.5 (5-15)	8 (0-15)	0.87
Daha önceki gebelik sayısı	1 (0-4)	1 (0-6)	0.65
Daha önceki doğum sayısı	1 (0-3)	1 (0-4)	0.99
Daha önce preterm doğum öyküsü	3 (%20)	2 (%7)	0.32
İlk trimester kanama	2 (%13)	4 (%14)	1.00
Sigara	3 (%20)	4 (%14)	0.67
Servikal uzunluk (mm)	18 (5-27)	27 (9-44)	0.001
Tanı anındaki gestasyonel yaş (h)	31 3/7 (27 3/7- 33 6/7)	31 5/7 (26- 33 6/7)	0.66
Doğum esnasındaki gestasyonel yaş(h)	31 5/7 (27 5/7 -34 5/7)	37 4/7 (29 2/7- 40 4/7)	<0.001

Veriler median + aralık olarak verilmiştir.

VKİ: Vucut Kütle indeksi; TL: Türk Lirası; mm: milimetre, h: hafta

**Tablo 2.** 7 gün içerisinde ve sonrasında doğum yapan kadınlara ait plazma ve servikovaginal IL-17, MCP-1, Urokortin, MIF düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	7 gün içinde doğum yapan grup (n=15)	7 günden sonra doğum yapan grup (n= 29)	p
IL- 17 (pg/ml) (plazma)	0.65 (0- 1.03)	0.74 (0-1.07)	0.46
IL-17 (pg/ml) (servikovaginal)	0.72 (0- 1.17)	0.77 (0-1.15)	0.61
MIF (pg/ml) (plazma)	21.2 (0- 106.6)	17.8 (0-51.0)	0.20
MIF (pg/ml) (servikovaginal)	13.5 (0- 44.8)	12.1 (0- 3291.2)	0.30
MCP-1 (pg/ml) (plazma)	14.6 (0- 412.3)	16.3 (0 -49.71)	0.86
MCP-1 (pg/ml) (servikovaginal)	6.24 (0-114.8)	5.55 (0- 26.6)	0.80

IL-17: İnterlökin-17; MIF: migrasyon inhibitör faktör; MCP-1: monosit kemotaktik protein-1

min edici değeri (pozitif prediktif değeri- PPD) düşüktür; yani preterm doğum yapan çoğu hasta için skorlama sisteminde artmış risk saptanmazken, buna karşın yüksek risk saptananların çoğu da preterm doğum yapmaktadır. Bu çalışmada daha önceki çalışmalara benzer şekilde preterm eylemi öngörmeye klinik özellik ve risk faktörleri 7 gün içerisinde doğum yapan hastalarla, 7 günden daha sonra doğum yapan hastalarda benzer olarak bulundu.

Servikal dilatasyon ve silinmenin vaginal muayene ile değerlendirilmesi gerçek preterm eylemi, preterm eylem tehdidinden ayırt etmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu değerlendirme sübjektif olup, ana-

tomik olarak servikal uzunluğu yansıtmaktan uzaktır [18]. Servikal uzunluğun ultrasonografi ile değerlendirilmesi daha tutarlı sonuçlar vermekte olup, transvaginal yoldan değerlendirmenin transabdominal ve transperineal yola oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir [19]. Serviksin transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmesinin preterm doğumu ön görmede yüksek negatif testin tahmin edici değerine (negatif prediktif değeri- NPD) sahip etkili bir belirteç olduğu gösterilmiştir [20]. Bu çalışmada transvaginal ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluk 7 gün içinde doğum yapan hastalarda 7. günden sonra doğum yapan hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede

kısa bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarıyla uyumlu olacak şekilde birçok çalışmada transvaginal ultrasonografi kullanılarak yapılan servikal uzunluk ölçümünün gerçek preterm doğum yapanlarda daha kısa olduğu bildirilmiştir [21].

Yapılan çalışmalar maternal ve fetal serum, servikal sıvı ve amniyotik sıvı sitokin ve diğer protein düzeyinin hem term hem de preterm doğumda rol oynayabileceğini göstermektedir [5,6]. Klinik pratikte en çok kullanılan biyokimyasal belirteç servikovaginal sıvıda fetal fibronektin ölçümüdür. Vaginal sıvıda fetal fibronektin mevcudiyeti doğumun başlayacağını göstermese de (PPD: %15- 25); fibronektin saptanmaması 7 gün içinde doğumu NPD %99 üzerinde olacak şekilde dışlayabilmektedir [22]. Bu nedenle negatif sonuç doğum için düşük olasılık anlamına gelirken, pozitif sonuç hastanın doğum yapacağını göstermeyebilir.

Her ne kadar bu çalışmada analiz edilen serolojik belirteçlerin hiç birisinin gerçek preterm doğumu öngörmeye ek bir katkısının olmadığı bulunsada literatürde bu konuda yapılan çalışmalar değişik sonuçlar vermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada preterm doğum yapan kadınların amniyotik sıvı IL-17 seviyesinin termde doğum yapanlara oranla istatistik olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir [14]. İlave olarak aynı çalışmada IL-17 pozitif lenfositler koryoamniyotik membranda gösterilmiş olup, evre II ve evre III koryoamniyotik saptanan preterm eylem vakalarında koryoamniyotik saptanmayan vakalara göre IL-17 seviyesi daha yüksek olarak bildirilmiştir. Buna karşın Hee ve ark.'nın [23] yaptıkları çalışmada preterm eylem tehdidinin düşük serum IL-17 seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bu grup içinde gerçek preterm doğum yapanlarda termde doğum yapanlara göre serum IL-17 seviyesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (preterm doğum yapanlarda ortalama <4; aralık: <4-7.9 pg/ml) buna karşın termde doğum yapanlarda ortalama 6.0; aralık <4-22.1 pg/ml, p = 0.03).

Chaiworapongsa ve ark.'nın [24] yaptıkları çalışmada MIF'in membranların durumuna bakılmaksızın intraamniyotik enfeksiyonlarda/ inflamasyonda ve histolojik koryoamniyotik durumlarında artışı gösterilmiştir. Buna karşın aynı çalışmada maternal serum MIF konsantrasyonu ile amniyotik sıvı MIF konsantrasyonu arasında bir ilişki gösterilmemiş olup, bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olacak şekilde serum MIF konsantrasyonunun intraamniyotik enfeksiyonlarda steril amniyotik sıvıya göre yüksek olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın yapılan başka bir çalışmada MIF'in preterm doğumdan aylar önce yükseldiği saptanmıştır [25]. MIF'in ön hipofizdeki sekretuar granüllerde yüksek konsantrasyonda bulunması, in vitro koşullarda kortikotropin salgılatıcı hormon aracılığıyla, ratlarda ise fizyolojik stres sonrası salınımının gösterilmesi gebelikte nöroendokrin modülatör olarak rol oynayabileceğine işaret etmek-

tedir [24].

Hem hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hem de insanlarda yapılan çalışmalar MCP-1'in erken doğum ve term doğumdaki rolüne işaret etmektedir [26, 27]. 2003 yılında yapılan bir çalışmada Jacobsson ve ark. [28] erken doğum yapan hastaların serviksinde MCP-1 seviyesinin intraamniyotik enfeksiyonla ilişkisi olduğunu göstermiştir. 2005 yılında Esplin ve ark. yaptıkları çalışmada amniyotik sıvı MCP-1 seviyesinin özellikle intraamniyotik enfeksiyonda olmak üzere, preterm doğum yapanlarda termde doğum yapanlara göre belirgin arttığını bildirilmiştir [29]. Aynı ekibin 2005 yılında yaptığı başka bir çalışmada ise preterm doğum yapanlarda myometriyal MCP-1 protein ve mRNA seviyesinin 10 kat arttığı gösterilmiştir [30].

Bu çalışmada sadece idiyopatik preterm eylemdeki hastaların çalışmaya dâhil edilmesi, PPRM'lu hastaların çalışma dışında tutulması daha homojen bir hasta popülasyonunun analizine imkan tanıdığı için çalışmanın olumlu tarafıdır. Çalışmanın en önemli eksik tarafı kısmen az sayıda hastayı kapsamasıdır. Az sayıda serolojik belirteç kullanılması ve hastaların amniyotik sıvı ya da plasentalarının enfeksiyon yönünden incelenmemesi çalışmanın diğer eksik yönleri olarak sıralanabilir.

Bu çalışmada analiz edilen serum veya servikovaginal IL-17, MIF ve MCP-1 düzeylerinin preterm doğumu ön görmeye transvaginal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümüne ilave bir katkı sağlamadığı bulunmuştur. Bu konuda daha çok serolojik ve biyokimyasal belirtecin kullanıldığı, daha fazla hastayı kapsayan çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## Bilgi ve Teşekkür

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2011/72 proje numarası ile desteklenmiştir.

Serolojik analizleri gerçekleştiren İnönü Üniversitesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı ELİSA sorumlusu Sağlık Teknisyeni Birol EPİK'e teşekkür ederiz.

**A.K.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; çalışma dizaynı, hastaların kaydedilmesi, makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **O.C.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **C.D.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; çalışma dizaynı, hastaların kaydedilmesi, makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **İ.H.Ö.:** Örneklerin serolojik analizi, yorumlanması, makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **O.Y.S.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **E.C.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **E.O:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **E.Y.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **I.T.:** Verile-

rin elde edilmesi,analizi ve yorumlanması,, makalenin yazımı ve eleştirel tartışma. Tüm yazarlar makalenin yayınlanması için onay vermiştir.

**Çıkar çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

- [1] Slattery MM, Morrison JJ. (2002) Preterm delivery. *Lancet* 360:1489-1497.
- [2] Türkiye'de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite 2007. (2008) *Türk Neonatoloji Bülteni* 17: 15-21.
- [3] Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. (2008) Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.
- [4] Mc Cormick MC. (1985) The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 312: 82-90.
- [5] Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. (2005) Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 192:36-46.
- [6] Vogel I, Goepfert AR, Thorsen P, Skogstrand K, Hougaard DM et al. (2007) Early second trimester inflammatory markers and short cervical length and the risk of recurrent preterm birth. *J Reprod Immunol* 75:133-140.
- [7] Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, Samuelsson E, Savman K et al. (2007) Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Mater Fetal Neonatal Med* 20:885-893.
- [8] Moseley, TA, Haudenschild, DR, Rose, L, Reddi, AH. (2003) Interleukin- 17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 14: 155-174.
- [9] Witowski, J, Ksiazek, K, Jorres, A. (2004) Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 61: 567-579.
- [10] Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. (2006) The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm* 74:255-282.
- [11] Bloom BR, Bennett B. (1966) Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* 153: 80-82.
- [12] Vigano P, Cintonino M, Schatz F, Lockwood CJ, Arcuri F. (2007) The role of macrophage migration inhibitory factor in maintaining the immune privilege at the fetal-maternal interface. *Semin Immunopathol* 29:135-150.
- [13] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. (2009) Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *J Interferon Cytokine Res* 29: 313-326.
- [14] Ito M, Nakashima A, Hidaka T, Okabe M, Duy Bac N et al. (2010) A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour. *J Reprod Immunol* 84: 75-85.
- [15] Holst RM, Hagberg H, Wennerholm UB, Skogstrand K, Thorsen P et al. (2009) Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstet Gynecol* 114: 268-277.
- [16] Saigal S, Doyle LW. (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371: 261-269.
- [17] Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD et al. (1996) The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol* 174:1885-1893.
- [18] Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M et al. (1990) Measurement of cervical length in pregnancy. Comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol* 76:172-175.
- [19] Anderson HF. (1991) Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 19: 77-83.
- [20] Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E et al. (1998) The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 178:1035-1040.
- [21] Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y et al. (1994) Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 171: 956-964.
- [22] Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S. (2005) Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* 105: 280-284.
- [23] Hee L, Kırkegaard I, Vogel I, Thorsen P, Skogstrand K et al. (2011) Low serum interleukin-17 is associated with preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90: 92-96.
- [24] Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Kim YM, Edwin S et al. (2005) Macrophage migration inhibitory factor in patients with preterm parturition and microbial invasion of the amniotic cavity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 18: 405-416.
- [25] Pearce BD, Garvin SE, Grove J, Bonney EA, Dudley DJ et al. (2008) Serum macrophage migration inhibitory factor in the prediction of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199:46: e1-e6.
- [26] Diamond AK, Sweet LM, Oppenheimer KH, Bradley DF, Philippe M. (2007) Modulation of monocyte chemotactic protein-1 expression during lipopolysaccharide-induced preterm delivery in the pregnant mouse. *Reprod Sci* 14: 548- 559.
- [27] Törnblom SA, Klimaviciute A, Byström B, Chromek M, Brauner A et al. (2005) Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. *Reprod Biol Endocrinol* 3:39.
- [28] Jacobsson B, Holst RM, Wennerholm UB, Andersson B, Lilja H et al. (2003) Monocyte chemotactic protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 189 (4): 1161-1167.
- [29] Esplin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim YM, Edwin S et al. (2005) Monocyte chemotactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 17 (6): 365-373.
- [30] Esplin MS, Peltier MR, Hamblin S, Smith S, Fausett MB et al. (2005) Monocyte chemotactic protein-1 expression is increased in human gestational tissues during term and preterm labor. *Placenta* 26 (8-9): 661-671.