

PRETERM EYLEMİN ERKEN TANISINDA INTERLÖKİN-8'İN PREDİKTİF DEĞERİ

PREDICTIVE VALUE OF INTERLEUKIN-8 IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PRETERM LABOR

Sibel ÖZLER, Hacer Cavidan GÜLERMAN, Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara - TÜRKİYE
Geliş Tarihi: 10.01.2012 Kabul Tarihi: 13.03.2012

Özet

Amaç: Preterm eylemi başlatan faktörler kesin olarak bilinmese de enfeksiyonun uterin kontraksiyonları başlatmakta önemli bir rol aldığı düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokin olan interlökin-8 (IL-8)'in diğer enfeksiyon markerlarına mikro c-reaktif protein (m-CRP), sedimentasyon, lökosit sayısı göre daha erken dönemde, ilk 24 saatte yükseldiği saptanmıştır. Çalışmada IL-8'in preterm eylemde erken enfeksiyon markerı olarak kullanılıp kullanılmayacağına araştırılması ve rutin olarak kullandığımız enfeksiyon markerlarına göre erken dönemde yükseliyor olmasının preterm eylemi tetikleyen enfeksiyonun erken teşhisini sağlayıp sağlamayacağı araştırılmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: 2010 yılında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine preterm eylem tanısı ile kabul edilen 24-34. hafta arası 56 gebe ve 24-34 hafta arası 27 kontrol hastasının maternal serum IL-8, m-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve beyaz küre düzeylerini ölçmek için kan alındı. Bu örneklerden IL-8 ELIZA ile çalışıldı. Alt genital yolların enfeksiyonunu saptamak için tüm hastalardan serviko-vajinal kültür alındı.

Bulgular: Çalışma grubunda ortalama IL-8 düzeyini (n=56); serviks kültürü (-) olan hastalarda $17,96 \pm 12,405$ pg/ml ve serviks kültürü (+) olan hastalarda $18,20 \pm 15,428$ pg/ml'ye karşı kontrol grubunda (n=27) $4,97 \pm 2,856$ pg/ml olarak bulduk. Kontrol ve preterm eylem grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmuştur ($p=0,000<0,01$), aynı zamanda maternal serumundaki m-CRP, kontrol grubunda $3,12 \pm 2,077$, preterm eylem grubundaki serviks kültürü (-) olan gebelerde $17,79 \pm 13,75$, serviks kültürü (+) olan gebelerde $16,17 \pm 14,313$, olarak belirlendi. Preterm eylem ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Preterm doğumu önceden belirleyebilmek için IL-8'in en yüksek değerini $10,54$ pg/ml olarak saptadık ve bu değerden daha yüksek serum IL-8 konsantrasyonunun pozitif prediktif değeri %85,36, negatif prediktif değeri %64,2, olarak hesaplandı. En az $10,54$ pg/ml'lik bir maternal serum IL-8 konsantrasyonunu %70 bir duyarlılık (sensitivite) ve %81,8'lik özgüllük (spesifite) ile preterm doğumu önceden tahmin edebildiğini belirledik. Bu doğrultuda; IL-8+m-CRP'nin birlikte kullanıldığında preterm doğum tahmin etmedeki (+) prediktif değeri=%75,9 olarak bulduk.

Sonuç: Maternal serum IL-8 düzeyini lokal enfeksiyonu olan gebelerin yanı sıra preterm doğum tahmininde non-invaziv marker olarak kullanılabilir. Ayrıca IL-8 ve m-CRP'nin birlikte kullanıldığında Preterm doğum'deki prediktivitesinin arttığı sonucuna vardık. Ayrıca maternal serum IL-8 konsantrasyonu yüksek olan hastalarda doğum süresinin kısalmış olduğunu bulduk. Ayrıca serum IL-8'le ilgili çalışmalar, preterm doğum tehdidine öncülük eden inflamatuvar süreçlerin rolü hakkındaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır. Normal ve anormal seviye aralıklarını doğru olarak belirlemek için büyük hasta grupları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Interlökin-8, bakteriyel vaginosis preterm doğum, preterm eylem, intra-amniotik inflamasyon.

Abstract

Aim: Although the factors that initiate preterm activities are not known exactly, it is considered that the infection plays an important role in the initiation of the contractions of the uterus and in the experiments conducted it was observed that IL-8 which is a pro-inflammatory cytokine, elevated at an earlier stage than micro C-reactive Protein (m-CRP:), sedimentation and leukocyte count. The aim of this study is to evaluate whether IL-8 can be used as an early infection marker that can provide early diagnosis of the infection which triggers preterm labour and rises at an earlier stage than the elevation of the erythrocyte sedimentation and leukocyte counts .

Material and Methods: Blood was taken from 56 pregnant women (group A, n=56) who were diagnosed as having preterm labour after admitted to our hospital, and from the control group which was formed of 27 normal pregnant patients in their 24-34 weeks of gestation. We checked the levels of maternal serum interleukin-8, C-Reactive Protein (m-CRP), sedimentation ratio (ESR) and white blood cell (WBC) of every patient. IL-8 ELISA was used in these samples. Cervicovaginal culture was obtained from all the patients to determine the infection of sub-genital pathogens.

Results: In the working group, on an average we found IL-8 level (n=56), and in the patients with cervix (CX) culture (-) 17,96+/-12,405 pg/ml and in patients with CX culture (+) 18,20+15,428 pg/ml and in the control group (n=27) 4,97+2.856 pg/ml. Astatistically significant difference, statistically, was found between the control and preterm labor group (p=<0,01). Additionally it was ob-

served that m-CRP in the maternal serum in the control group was 3,12+/-2,077, and in pregnant women in preterm labor group CX culture (-) was 17,79+/-13,75, and in pregnant women with CX culture (+) 16,17+/-14,313. A meaningful difference was observed statistically between preterm labor and control group (p=<0,01). We determined the highest value of IL-8 as 10,54pg/ml in order to identify the preterm birth (Preterm birth) in advance and we calculated IL-8 concentration positive predictive value as 85,36% and negative predictive value as 64,2 % which are much higher than this value. We observed that a maternal serum IL-8 of at least 10,54 pg/ml with 70% sensitivity and 81.8% specificity that Preterm birth could be estimated beforehand. Along these lines, we found that the predictive (+) value as 75.9% when IL-8+m-CRP were used together.

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

Keywords: Interleukin-8, bacterial vaginosis, preterm delivery, preterm labour, intra-amniotic inflammation.

Giriş

Preterm doğum tüm gebeliklerin yaklaşık %8-10'luk bir dilimini kapsar. Preterm doğumda major sorun; maternal ve perinatal bakım, perinatal morbidite ve mortalitedir. Dünyada yıllık 4 milyon tahmini neonatal ölümün %28'i preterm doğumlara atfedilebilir (1). Neonatal ölümlerin yüzdeliği ülkeler arasında değişir neonatal mortalitenin derecesiyle paraleldir.

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

Biz çalışmamızda; preterm eylemi başlatan faktörler kesin olarak bilinmese de enfeksiyonun uterin kontraksiyonları başlatmakta önemli bir rol aldığı düşünüldüğünden ve son dönemde yapılan çalışmalarda pro-inflamatuvar sitokin olan interlökin-8'in diğer enfeksiyon markerlarına (mikro c-reaktif protein, Sedimentasyon, lökosit sayısı) göre daha erken dönem enfeksiyonda (ilk 24 saatte) yükselmesi bilgisi ışığında, IL-8'in araştırılması ve rutin olarak kullandığımız enfeksiyon markerlarına göre erken dönemde yükseliyor olmasının preterm eylemi tetikleyen enfeksiyonun erken teşhisini sağlayıp sağlamayacağının değerlendirilmesini amaçlıyoruz.

Yöntem ve Gereçler

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

1.grup: Negatif serviko-vaginal kültürü olan semptomatik preterm eylem tanısı konan hastalar,

2.grup: Pozitif servikal-vaginal kültürü olan semptomatik preterm eylem tanısı konan hastalar.

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

Tüm hastalardan; dijital vaginal muayene ve transvaginal ultrason yapılmadan bakteri varlığını test etmek için steril spekulum muayenesi (SSM) uygulandı. Steril pamuk çubuk ile servikal-vaginal kültür örneği alınarak laboratuvara gönderildi.

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

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

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

Preterm eylemde, serviko-vaginal kültürü negatif ve pozitif olan gebelerde ve aynı gebelik haftaları arasında hiçbir semptomu olmayan serviko-vaginal kültürü negatif olan gebelerin maternal serumunda IL-8 düzeyinin karşı-

laştırıldı, ve sonuçlarına göre preterm eylemdeki hastalarda serum inflamatuvar markeri olarak ve/veya preterm eylem belirleyicisi olarak maternal serum IL-8 düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmada asıl hedeflerin yanında; maternal serumdaki m-CRP ve beyaz küre değerleri ile IL-8 düzeylerinin preterm eylemdeki istatistiksel değerleri ve doğum süresi ile aralarındaki ilişkilerin karşılaştırıldı.

Bulgular

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

Çalışma grubundaki 56 olgunun %71.2'si 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Bunların; %64.3'ü serviks kültürü (-) olan grupta, %78.5'u serviks kültürü (+) olan gruptadır. Kontrol grubundaki sayı %14.8'dir. Çalışma grubundaki preterm doğum yapma riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p< 0.01).

Tablo-1: Gruplardaki preterm doğum sayıları

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu (Preterm eylem)	
		Serviks Kültürü (-) Preterm eylem	Serviks Kültürü (+) Preterm eylem
<37 HAFTA	4(%14.8)	18(%64.3)	22(%78.5)
>=37 HAFTA	23(%85.2)	10(%35.7)	6(%21.5)

Tablo-2: Çalışma ve kontrol grubu arasındaki IL-8 düzeyleri

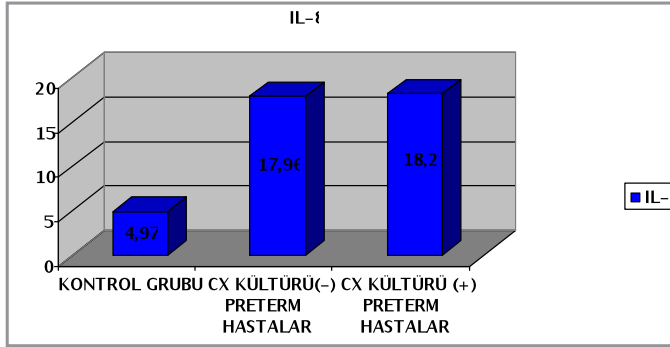
	Kontrol Grubu (ORT ± SS)	Serviks kültürü (-) preterm eylem (ORT ± SS)	Serviks kültürü (+) preterm eylem (ORT ± S)	P
IL-8 (pg/ml)	4,97 ± 2,856	17,96 ± 12,405	18,20 ± 15,428	<0,01

One-Way ANOVA

Ort ± SS: Ortalama standart sapma

Preterm eylem belirleyiciliğinde maternal serumda IL-8 düzeyi; kontrol grubunda 4,97 ± 2,856, serviks kültürü (-) olan preterm eylem grubunda 17,96 ± 12,405, serviks kültürü (+) olan preterm eylem grubunda 18,20 ±

15,428 olarak belirlendi. Kontrol ve preterm eylem grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000<0,01$), fakat serviks kültürü (-) ve serviks kültürü (+) olan çalışma grubundaki preterm eylemli hastalar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.



Şekil-1: IL-8 ile preterm eylem grubu ve kontrol grubu arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan gebeler arasında; maternal serumdaki IL-8 düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R=0,244$), fakat bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir ($p=0,026>0,01$). Aynı zamanda; beyaz küre ile IL-8 arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R= 0,464$) ve bu durum istatistiksel olarak

anlamlı bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Doğum haftası ve IL-8 düzeyi arasında; negatif korelasyon mevcuttur ($R= -0,662$) yani doğum haftası kısaldıkça IL-8 düzeyi artmaktadır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). IL-8 ve m-CRP arasında doğru ilişki gösterilmiş ($R=0,812$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Ayrıca; sedimentasyon ile IL-8 arasında pozitif korelasyon mevcuttur ($R=0,514$), ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,000<0,001$).

Tablo-3: IL-8 ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

Değişken adı	r değeri	p değeri
Vücut Kitle İndeksi	0,244	0,026
Beyaz küre	0,464	0,000
Doğum Haftası	-0,662	0,000
m-CRP	0,812	0,000
Sedimentasyon	0,514	0,000

Tablo-4: Preterm eylem ve kontrol grubu arasındaki lökosit düzeyleri

	Kontrol grubu (Ort ± SS)	Serviks kültürü (-) olan preterm hastalar (Ort ± SS)	Serviks kültürü (+) olan preterm hastalar (Ort ± SS)	p
Beyaz küre ($10^3/Ul$)	10,67 ± 2,621	12,75 ± 3,354	13,00 ± 3,586	0,004

Ort ± SS: Ortalama standart sapma

Tablo-5: Preterm eylem ve kontrol grubu m-CRP düzeyleri

	Kontrol Grubu	Serviks kültürü (-) olan preterm hastalar (ORT ± SS)	Serviks kültürü (+) preterm hastalar (ORT ± SS)	P
m-CRP (mg/l)	3,12 ± 2,077	17,79 ± 13,75	16,17 ± 14,313	<0,01

One-Way ANOVA

Ort ± SS: Ortalama standart sapma

Tablo-6: m-CRP ile diğer değişkenler arasındaki ilişki

Değişken adı	r değeri	p değeri
Digital vaginal muayene (cm)	0,227	0,020
Doğum haftası	-0,560	0,000
Sedimentasyon	0,447	0,000

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

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

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

Çalışmaya alınan gebelerin doğum haftası; kontrol grubunda $37,62 \pm 2,147$, preterm eylem grubunda; serviks kültürü (-) olan gebelerde $33,74 \pm 6,156$, serviks kültürü (+) olan gebelerde $33,34 \pm 2,969$, olarak belirlendi. Preterm eylem ve kontrol grubu arasında doğum haftaları arasında anlamlı istatistik fark bulunmuştur ($p=0,000<0,01$). Tablo-7'e göre doğum haftası kısaltıkça hem maternal serum IL-8 düzeyi hem de maternal serum m-CRP artış göstermektedir ve bu düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlenmiştir ($p=0,000<0,01$).

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

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

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

Tablo-7:Preterm eylem ve kontrol gruplarındaki IL-8, m-CRP düzeyleri ve doğum haftaları

	Kontrol grubu (ORT ± SS)	Serviks kültürü (-) preterm hastalar (ORT ± SS)	Serviks kültürü (+) preterm hastalar (ORT ± SS)	p
IL-8 (pg/ml)	$4,97 \pm 2,856$	$17,96 \pm 12,405$	$18,20 \pm 15,428$	$<0,01$
m-CRP (mg/l)	$3,12 \pm 2,077$	$17,79 \pm 13,75$	$16,17 \pm 14,313$	$<0,01$
Doğum haftası	$37,62 \pm 2,147$	$33,74 \pm 3,476$	$33,34 \pm 2,969$	$<0,01$

Ort ± SS: Ortalama standart sapma

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

		Kontrol grubu	Preterm eylem		P
			Serviks kültürü (-) preterm eylem	Serviks kültürü (+) preterm eylem	
Olgu sayısı		n=27(%33,7)	n=28(%33,75)	n=28(%33,75)	
Median IL-8 düzeyleri (pg/ml)		4,97 pg/ml	17,96 pg/ml	18,20 pg/ml	<0,01
IL-8 düzeyleri	<10,54 pg/ml	25(%92,5)	11(%39,28)	6(%21,42)	
	>=10,54 pg/ml	2(%7,40)	17 (%60,71)	22(%78,57)	
Preterm doğum	Var	4(%14,8)	18 (%64,3)	22(%78,5)	
	Yok	23(%85,2)	10(%35,7)	6(%21,5)	

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

Tablo 9: Gruplar arası m-CRP ve median m-CRP düzeyleri

		Kontrol grubu	Preterm eylem		P
			Serviks kültürü (-) preterm eylem	Serviks kültürü (+) preterm eylem	
Olgu sayısı		n=27 (%33,7)	n=28 (%33,75)	N=28 (%33,75)	
Median m-CRP düzeyleri (mg/l)		3,12 mg/l	17,79 mg/l	16,17 mg/l	<0,01
m-CRP düzeyleri	<7,19 mg/l	26(%96,2)	5(%17,85)	8(%28,57)	
	>=7,19 mg/l	1(%3,70)	23(%82,14)	20(%71,42)	

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

Kontrol grubunun %55,6'sında, Preterm eylem çalışma grubundaki hastaların %73,21'inde, Beyaz küre düzeyi >=10,8 10³/uL'dir. Preterm eylem grubunda Beyaz küre düzeyi >=10,8 10³/uL olan hasta sayısı kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür.

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

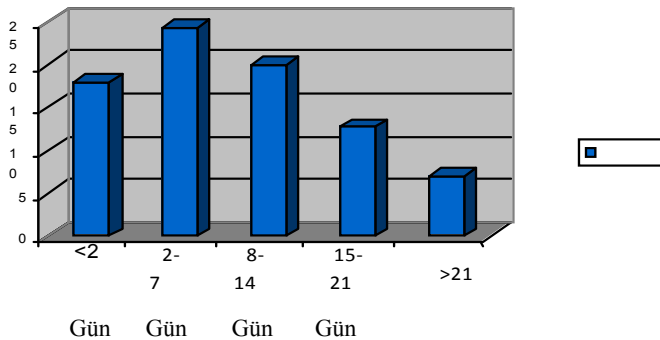
Tablo-11: Maternal serum IL-8, m-CRP seviyeleri ve doğuma kadar geçen süre

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

Med: Medyan**Min-Maks:** Minimum-maksimum

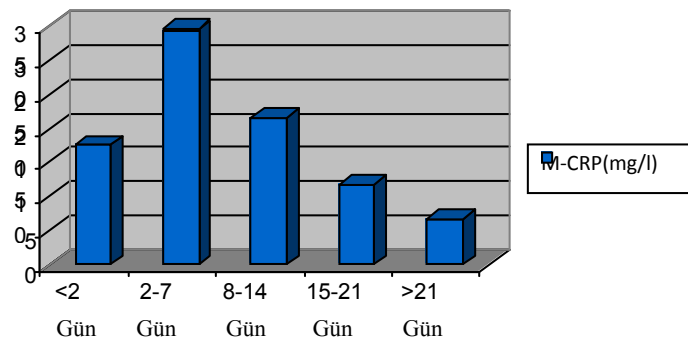
Ortalama maternal serum IL-8 düzeyi <2 gün olanlarda $18,03 \pm 15,38$, 2-7 gün olanlarda $24,5 \pm 19,42$, 8-14 gün olanlarda $20,1 \pm 12,28$, 15-21 gün olanlarda $12,08 \pm 7,37$, >21 gün olanlarda $6,99 \pm 24,70$, bulunmuştur. IL-8 seviyeleri artmış olanlarda doğuma kadar geçen süre azalmıştır ($p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

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

**Şekil-2:** Doğuma kadar geçen süri ile maternal serum IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki

Bu bilgiler ışığında; preterm doğumu önceden tahmin edebilmede optimal sensitivite (duyarlılık) ve spesifisite (özgüllük) için maternal serum IL-8 konsantrasyon değerinin $\geq 10,54$ pg/ml olduğu saptandı.

Preterm doğumu önceden belirleyebilmek için $10,54$ pg/ml'den daha yüksek serum IL-8 konsantrasyo-

**Şekil-3:** Doğuma kadar geçen süre ile maternal serum m-CRP düzeyleri arasındaki ilişki

nunun pozitif prediktif değeri %85,36, negatif prediktif değeri %64,2, olarak hesaplandı.

En az $10,54$ pg/ml'lik bir maternal serum IL-8 konsantrasyonu %70 bir duyarlılık (sensitivite) ve %81,8'lik özgüllük (spesifisite) ile preterm doğumu önceden tahmin edebilmektedir.

Tablo 12: IL-8'in PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi

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

Sensitivite: $35/(35+15)=\%70$
Spesifite: $27/(6+27)=\%81$
(+) prediktivite: $35/(35+6)=\%85$
(-) prediktivite: $27/(27+15)=\%64,2$
Doğruluk: $35+27/83:\%74,69$

Tablo 13: m-CRP'nin PRL'i belirlemede sensitivite ve spesifitesi

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

Sensitivite: $39/(39+12)=\%76,4$
Spesifite: $25/(7+25)=\%78,12$
(+) prediktivite: $39/(39+7)=\%84$
(-) prediktivite: $25/(25+12)=\%67$
Doğruluk: $39+25/83:\%77$

Tablo 14: Çalışma ve kontrol grubunda serum IL-8 konsantrasyonu 18,07pg/ml seviyesine göre örnek alınmasından doğuma kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

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

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

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

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

Tablo 15: Çalışma ve kontrol grubunda serum IL-8 konsantrasyonu 18,07pg/ml seviyesine göre örnek alınmasından doğuma kadar geçen sürelerin karşılaştırılması

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

n: hasta sayısı

Tartışma

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

Preterm doğum etyolojisi heterojendir. Bu nedenle; tüm erken doğum eylemli hastaları tek grup gibi düşünmek ve tek bir tanı yöntemi ve tedavi şekli uygulamak mümkün değildir. Preterm eylemin önceden saptanmasına yönelik kullanılacak parametrenin preterm doğumun önlenmesini sağlayacak şekilde pozitif prediktif değerinin yüksek olması gerekmektedir.

Preterm eylem etyolojisinde, intrauterin enfeksiyonların en önemli sebeplerinden biri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, fakat bu hastalarda enfeksiyon klinik olarak oldukça geç dönemde tanınabilmektedir. Preterm eylemdeki hastaların %20-50'sinde amniyotik kavitenin invazyonu tespit edilmiştir(3). Tokolize cevap vermeyen erken doğum tehditi olgularının büyük bir çoğunluğunda subklinik bir koryoamniyonit varlığı ortaya konulmuştur. Pozitif amniyotik kültür sonucu olan kadınların %12,5'unda enfeksiyonun klinik belirtileri vardır ve preterm doğum yapan hastaların %55,88'inde histolojik koryoamniyonit bulunmuştur.

Uterus içi enfeksiyonların bir çoğu asemptomatik olduğunda, preterm eylemdeki hastalarda kullanılabilecek optimal testin olmaması tanıyı güçleştirmektedir(2).

İntraamniyotik enfeksiyon tanısında altın standart test, amniyon sıvı kültürüdür. Bazen amniyon sıvı kültür sonuçları negatif olduğu halde histolojik olarak koriodesidual enfeksiyon söz konusu olabilmektedir. Koriodesidual bakteriler tarafından invazyonu sonucunda çeşitli sitokinlerin salınımı, IL-6, IL-8, IL-1, ve Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α), amniyon hücreleri koryonik hücreler ve desidual hücreler tarafından prostaglandin üretimini arttırmaktadır (4).

İntraamniyotik inflamasyon, intraamniyotik enfeksiyondan daha yaygındır. İntraamniyotik inflamasyonu olan hastalarda; inflamasyonu olmayan ve amniyon sıvı kültürü negatif olan hastalara göre doğum intervali önemli derecede kısadır ve 37 haftanın altında spontan preterm doğum daha sıktır(%98'e karşı %35, p<0,001). Preterm eylemli hastaların tedavisi, intraamniyotik enfeksiyonun tanısından çok intraamniyotik inflamasyonun etkili tanısına dayanmaktadır, çünkü; intraamniyotik enfeksiyonun tanısı hızlı şekilde konulamamaktadır (5). Bu nedenle, en-

feksiyon tanısını kesin ve hızlı bir şekilde koyacak testlere gerek duyulmaktadır.

Romeo ve ark. preterm eylemdeki hastalarla yaptıkları çalışmada ve amniyotik sıvıdaki sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF-alfa,...) yüksek konsantrasyonlarının preterm doğum, amniyotik sıvı enfeksiyonu ve histolojik koryoamniyonitle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (6).

Kimura ve ark. yapmış oldukları çalışma sonrası yayınladıkları raporda, maternal ve umbilikal kord serumunda yükselen IL-8 seviyelerinin koryoamniyoniti değerlendirmede, diğer klinik markerlere ve sitokinlere göre oldukça sensitif ve spesifik olduğunu belirtmektedir (7).

Ancak ne yazık ki; amniyosentezin invaziv bir işlem olması, uterin aktiviteye ve membranların rüptürüne yol açabilmesi nedeniyle amniyotik sıvıda sitokin ölçümünün yaygın klinik kullanımı sınırlıdır. Bu yüzden; daha basit ve daha az invaziv sitokin ölçüm metodu asemptomatik uterus içi enfeksiyonun tanımlanması için daha uygundur (2).

Servikal IL-8 enfeksiyon ve inflamasyonla ilişkisi olmayan preterm doğumlarda servikal olgunlaşmayı artırır.

Törnblom ve ark; klinik enfeksiyon belirtileri olmayan 50 hastada yaptıkları çalışmada servikal sıvıda IL-8, IL-6, düzeylerinin non-enfeksiyöz preterm servikal olgunlaşmanın mediatörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

Klinik olarak ortaya çıkmadan önce preterm eylemin belirlenmesi için kullanılacak test, hızlı, basit, non-invaziv ve güvenilir olmalıdır (9). Fakat, serviko-vaginal sıvıda sitokin ölçümü için gerekli spekulum muayenesi pek çok hasta tarafından kabul görmemektedir. Sitokinlerin; servikte kolonize olan mikroorganizmalardan ve materyalin alınma şeklinden etkilendiği gözlenmiştir.

Sirkülasyondaki inflamatuvar markerlerin ölçümü yüksek preterm doğum riski olan kadınların saptanmasında alternatif bir metottur (10). Kimura ve ark; koryoamniyonitli hastalarda, maternal serum IL-8 konsantrasyonunun belirgin arttığını gözlediler ve koryoamniyonitin hızlı prenatal tanısı için non-invaziv yöntem olarak maternal serum IL-8 ölçümü veya serviko-vaginal sekresyonlarda IL-8 ölçümünün faydalı olabilir sonucuna vardılar (7). Bu sebeplerden ötürü tek kan alımı ile serumda tüm belirteçlerin bakılabilmesi hasta uyumu açısından bir avantajdır.

Bu çalışmada; kullandığımız biokimyasal testlerden maternal serum IL-8 ve m-CRP klinik olarak üzerinde çalışılmış ve preterm eylem ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan klinik muayene metodları ve ultrasonografi ile serviks ölçümü ise Preterm eylemdeki hastaların belirlenmesinde artık klasik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada; tüm hastalara vaginal enfeksiyon var-

lığı açısından serviko-vajinal kültür alınmıştır. Çünkü enfeksiyon ve preterm eylem arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir ve preterm doğumların %40'ından enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Mirjana A Bogavac ve Snezana Brkic; 24-36 hafta olan 38 normal gebe ve 36 Preterm eylem toplam 74 gebe hasta üzerinde yaptıkları çalışmada maternal serum IL-8 marker düzeyini kontrol hastalarında $5,02 \pm 4.91$ pg/ml ve preterm eylem hastalarında $19,13 \pm 30.87$ pg/ml olarak bulmuşlar ve maternal serum IL-8 düzeylerinin non-invaziv marker olarak preterm doğum hastalarının erken teşhisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (9).

Nowak ve ark; histolojik ve klinik koryoamniyotitli hastalar arasında anlamlı tokolitik tedaviye direnç olduğunu göstermişlerdir. Tokolitik tedaviye dirençli hastaların maternal serumlarında IL-8, IL-6 ve CRP seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuşlardır (Serum IL-8'in bu hastalardaki sensitivitesi %87,5, spesifitesi %81,8, pozitif prediktif değeri %77,8 ve negatif prediktif değeri %90'dır. Doğruluğu %84,2'dir. CRP'nin sensitivitesi %75, spesifitesi %81,8, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %81,8, doğruluğu %78,9 dur). Sonuç olarak maternal serum IL-8, IL-6 ve CRP, preterm eylem olan kadınlarda tokolitik tedavinin etkinliğini öngörmeye faydalı olduğunu görüşüne varmışlardır (11).

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

Çalışmamızda kullandığımız biokimyasal testlerden IL-8, preterm doğumu öngörme açısından anlamlı bulunmuştur. Preterm doğumu önceden tahmin edebilmek için optimal sensitivite ve spesifiteyi veren maternal serum IL-8'in cut-off değeri $10,54$ pg/ml olduğu bulundu. Bu değere göre; preterm eylemde serviks kültürü (-) olanlarda $17,96 \pm 12,405$, serviks kültürü (+) olanlarda $18,20 \pm 15,428$, iken kontrol grubunda $4,97 \pm 2,856$, $p < 0,01$. IL-8; preterm eylem grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olmasının yanında, doğum süresi kısaltıkça maternal serum IL-8 konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (<2 gün olanlarda $18,03 \pm 15,38$ 2-7 gün olanlarda $24,5 \pm 19,42$, 8-14 gün olanlarda $20,1 \pm 12,28$, 15-21 gün olanlarda $12,08 \pm 7,37$, >21 gün olanlarda $6,99 \pm 24,70$). Bu veriler IL-8'in bir preterm doğum belirteci olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir biokimyasal marker m-CRP erken doğumu öngörme açısından anlamlı bulunmuştur (kontrol grubunda $3,12 \pm 2,077$, preterm eylemde grubundaki serviks kültürü (-) olan gebelerde

lerde $17,79 \pm 13,75$, serviks kültürü (+) olan gebelerde $16,17 \pm 14,313$ ($p < 0,001$).

Sonuç

Çalışmamız; uterus içi enfeksiyona bağlı preterm eylemde maternal serum IL-8 konsantrasyonunun preterm doğumu öngörme değerini saptamak için yapıldı. Maternal serum IL-8 konsantrasyonları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptandı. Preterm eylem grubunda maternal serum IL-8 düzeyi daha yüksekti. Maternal serum IL-8 konsantrasyonu yüksek olan hastalarda doğum süresi kısalmış olduğu bulundu. Sonuç olarak preterm doğum tehdidinde $10,54$ pg/ml üzerindeki maternal serum IL-8 düzeyinin preterm doğumu öngörmeye sensitivite %70, spesifite %81, pozitif prediktif değeri %85, ve tanısal doğruluk değeri %74,69 olan bir belirteç olduğu sonucuna vardık.

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

Maternal serum IL-8+m-CRP'nin birlikte kullanılmasıyla preterm doğumu ön görmedeki (+) prediktif değerinin %75,9 olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızın sonuçları maternal serum IL-8'in uterus içi preterm doğum tehditinin hızlı, güvenilir ve daha az invaziv bir belirteci olduğunu gösterse de maternal serum IL-8'in ve m-CRP'nin preterm doğumun ve enfeksiyonun bağımsız bir belirteci olduğu kesin değildir. Ayrıca serum IL-8'le ilgili çalışmalar, preterm doğum tehditine öncülük eden inflamatuvar süreçlerin rolü hakkındaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır. Normal ve anormal seviye aralıklarını doğru olarak belirlemek için büyük hasta grupları ile çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1.Lawn JE, Cousens S,Zupan J, for the Neonatal Survival Steering Team. Four million neonatal deaths: when? where? why? Lancet 2005; 365: 891-900.
- 2.Saji F, Samezima Y, Kamiura S, Sawai K, Shimoya K. Cytokine production in chorioamnionitis. J Reprod Immunol. 2000; 47: 185-96.
- 3.Turhan MÖ, Karabulut A. Maternal serum IL-6 levels in preterm labor. Prediction of admission to delivery interval J Perinat Med. 2000; 8: 133-139.
- 4.Robert L, Goldenberg M.D., John C, Hauth M.D, and Williams Andrews. Intrauterine infection and preterm delivery. 2000;20:1500-5.

5. Yoon BH, Romeo R, Kim M, et al. Clinical implications of detection of Ureaplasma urealyticum in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 1130-7.
6. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, hite blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature ruprure of membranes. Obstet. Gynecol. 1996; 88: 1034-40.
7. Shimoya K, Matsuzaki N, Taniguchi T, Okada T, Saji F, Murata Y. Interleukin-8 level in maternal serum as a marker for screening of histological chorioamnionitis at term. Int J Gynaecol Obstet. 1997; 57: 153-9.
8. Törnblom SA, Klimaviciute A, Byström B, Chromek M, Brauner A, Ekman-Ordeberg G Non-infected preterm parturition is related to increased concentrations of IL-6, IL-8 and MCP-1 in human cervix. Reprod Biol Endocrinol. 2005; 25: 3-39.
9. Bogavac MA, Brkić S. Serum proinflammatory cytokine interleukin-8 as possible infection site marker in preterm deliveries. J Perinat Med. 2009; 37: 707-8.
10. Waranuch P, Matthew W. Gillman, Kaumudi J. Joshipura, Paige L. Williams, Chester W, Douglass and Janet W, Rich-Edwards I. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery, 2005; 12:
11. Nowak M, Oszukowski P, Pieta A, Szpakowski M, Malafiej E, Mlinowski A, Wierzbicka E, Drzazga W. The use of maternal serum cytokines in predicting of the efficacy of tocolytic therapy in case of the threat of preterm labor 1998; 69: 997-1002.

Sorumlu Yazar: Dr. Sibel ÖZLER

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Kadın Hastalıklar ve Doğum Kliniği Ankara

Tel:0 (312) 312 24 85

E-mail:dr-sibelozler@hotmail.com