



İkinci Trimester Amniyotik Sıvı TNF-alfa ve IL-6 Düzeylerinin Preterm Doğumu ve Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacını Tahmin Etmedeki Rolü

Şevki Çelen*, Yavuz Şimşek**, Nida Erol*, Oya Şengezer*, Cuma Taşın*,
Ümran Büyükkıncı***

* Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

*** Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Ankara

Amaç: Prematür doğum neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkili en sık rastlanan perinatal komplikasyondur. Bu olguların önceden belirlenmesi ve zamanında müdahale ile preterm doğum ve bununla ilişkili komplikasyonlar azaltılabilir. Bu çalışmada ikinci trimesterde genetik amniosentez yapılan hastalarda amniyotik sıvı TNF- α ve IL-6 düzeyleri ölçülerek, preterm doğum riski ile ilişkisi değerlendirildi.

Materyal-metod: Çalışmaya çeşitli endikasyonlarla genetik amniosentez yapılan 88 hasta dahil edildi. İşlem sırasında alınan 3 cc'lik amniyotik sıvıda TNF- α ve IL-6 düzeyleri çalışıldı. Hastalar 33 hafta ve altında (Grup 1), 34-36 hafta arasında (Grup 2) ve 37 hafta ve üzerinde (Grup 3) doğum yapanlar olmak üzere 3 gruba ayrılarak ikinci trimester TNF- α ve IL-6 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Grupların obstetrik karakteristikleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grup 1,2 ve 3'ün TNF alfa değerleri sırasıyla 39,8 \pm 4,8 pg/ml (33,5-48,0); 31,9 \pm 4,5 pg/ml (23,9-42,2); 28,0 \pm 6,1 pg/ml (11,6-39,3) saptandı (P<0,001). Grup 1,2 ve 3'ün IL-6 değerleri sırasıyla 815,4 \pm 216,5 pg/ml (483-1000); 394,9 \pm 130,3 pg/ml (234-752); 290,1 \pm 200,8 pg/ml (59-1000) saptandı (P<0,001). Grup 1'deki tüm yenidoğanlar yoğun bakımda takip edildi. Grup 2'deki yenidoğanların %15,7'si; Grup 3'deki yenidoğanların %1,69'u yoğun bakım takibi gerektirdi.

Sonuç: Preterm doğum yapan hastaların etiyolojisinde amniyotik sıvıda artmış inflamasyon erken gebelik haftalarından itibaren saptanabilir. Erken ikinci trimesterde amniyotik sıvıda ölçülen TNF-alfa ve IL-6 düzeylerindeki artış hastaların preterm doğum riski ve yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Preterm Doğum; Yenidoğan Yoğun Bakımı; TNF α ; IL-6.

Midtrimester Amniotic Fluid TNF-alpha and IL-6 Levels in the Prediction of Premature Delivery and Admission to Neonatal Intensive Care Unit

Objective: The most common perinatal complication associated with neonatal morbidity and mortality is premature delivery. Prediction of these cases and timely intervention can prevent premature delivery and its complications. In this study, amniotic fluid TNF- α and IL-6 levels were measured at second trimester of pregnancy in order to investigate their correlation with premature delivery.

Material and methods: 88 patients underwent to a genetic amniocentesis were included to the study. TNF- α and IL-6 levels were measured in 3 cc sample of amniotic fluid taken during amniocentesis. Patients were divided into three groups according to their delivery time: patients those were delivered at or before 33th week of gestation were assigned as Group 1; patients delivered between 34-36th week of gestation were assigned Group 2; patients those delivered at or after 37th week of gestation were assigned as Group 3. TNF- α and IL-6 levels of the groups were compared.

Results: The main obstetric characteristic of the groups were not significantly different. TNF- α levels of the groups were 39,8 \pm 4,8 pg/ml (33,5-48,0); 31,9 \pm 4,5 pg/ml (23,9-42,2) and 28,0 \pm 6,1 pg/ml (11,6-39,3), respectively (P<0,001). IL-6 levels of the groups were 815,4 \pm 216,5 pg/ml (483-1000); 394,9 \pm 130,3 pg/ml (234-752); 290,1 \pm 200,8 pg/ml (59-1000), respectively (P<0,001). The all newborns of Group 1, 15,7% of the newborns in Group 2 and 1,69% of the newborns in Group 3 were admitted to the neonatal intensive care unit.

Conclusion: The increased inflammation in the amniotic fluid in patients with premature delivery can be detected from the earlier gestational weeks. The increase in the amniotic fluid levels of TNF- α and IL-6 at early midtrimester of pregnancy is associated with premature delivery and increased admission rate to neonatal intensive care unit.

Key Words: Premature Delivery; Neonatal Intensive Care; TNF- α ; IL-6.

Başvuru Tarihi: 28.09.2011, Kabul Tarihi: 21.10.2011

Giriş

Preterm doğum 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumları tanımlamaktadır. Değişik ülkelerde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, preterm doğum insidansının yaklaşık %10 olduğu söylenebilir.¹ Öte yandan gebelik takip ve bakım hizmetlerindeki tüm gelişmelere karşın, çoğul gebeliklerdeki artış, önceden “nonviable” sayılan gebelik haftalarında doğanların erken doğum olarak kaydı ve kadınlarda gebe kalma yaşının yükselmesi nedenleri ile preterm doğum insidansı yıllar içinde hafif bir artış göstermiştir.^{2,3} Perinatal mortalite ve morbidite ile birlikte çocukluk çağındaki santral sinir sistemi gelişim bozukluklarında en önemli risk faktörü prematür doğumlardır.⁴ Neonatal mortalitenin %83’ü 37.haftadan önce doğan bebeklerde ve bu kayıpların %66’sı 30. haftadan önceki doğumlarda görülmektedir.⁵ Preterm eylem olgularının %70’inde etiyolojik faktörler belirlenmemektedir ve bu olgular spontan preterm eylem olarak tanımlanmıştır. Preterm eylem etyolojisinde enfeksiyonun neden olduğu intrauterin inflamasyonun rolü giderek ağırlık kazanmaktadır. Genel olarak preterm eylem olgularında patogeneizde intraamniyotik subklinik ya da aberan enfeksiyonlarla ilişkili inflamasyonun yer aldığı düşünülmektedir.^{6,7} Öte yandan preterm doğumla sonuçlanan amniyotik kavitede artmış inflamasyonun hangi haftada başladığı ve bu olguların nasıl tespit edileceği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada preterm doğumu tahmin etmedeki yerini araştırmak amacıyla, ikinci trimesterde genetik amniyosentez yapılan hastaların intraamniyotik Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri ölçüldü. Hastaların gebelikleri doğuma kadar takip edilerek term ve preterm doğuran hastaların sonuçları karşılaştırıldı.

Materyal-Method

Çalışma Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Ünitesi’nde Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmamız hastane etik kurulundan onay alındıktan sonra başlatıldı ve çalışma süresince Helsinki Bildirgesi prensiplerine sadık kalındı.

Hasta seçim kriterleri

Çalışmaya son adet tarihi ya da ilk trimester ultrasonografik ölçümüne göre 16-20 haftalık gebeliği olan ve genetik amniyosentez yapılan 105 hasta dahil edildi. Tekiz gebelik, normal plasental yerleşim ve normal amniyotik sıvı miktarı olması, vajinal kanama olmaması, maternal sistemik hastalığın olmaması,

herhangi bir nedenle ilaç kullanımı olmaması, amniyosentez öncesi herhangi bir invaziv girişim yapılmamış olması, fetal anomali bulunmaması, amniyotik sıvı renginin berrak olması çalışmaya dahil etme kriterleri olarak kullanıldı. Tüm gebelikler doğuma kadar takip edildi. Çalışma sonunda hastalar 3 gruba ayrıldı: 33 hafta ve altında doğuran hastalar Grup 1; 34-36. haftalar arasında doğum yapanlar Grup 2; 37 hafta ve üzerinde doğum yapanlar Grup 3 olarak tayin edildi. Gebelik takibinde amniyosentez sonucunda trizomi 21 saptanan (n:1), gestasyonel diabetes (n:5), preeklampsi (n:5), intrauterin gelişme geriliği (n:2) ve plasenta dekolmanı (n:4) gelişen toplam 17 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Amniyosentez işlemi ve numunelerin alınması

Amniyosentez işlemi steril koşullar altında ve ultrasonografi rehberliğinde 20 gauge ebatında iğneler kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda işlem tek giriş ile gerçekleştirildi. Tüm hastalardan 20 cc amniyotik sıvı alındı. Alınan sıvının 3 cc’si TNF- α ve IL-6 ölçümü için ayrıldı ve geri kalanı kayotipleme için genetik laboratuvarına gönderildi. Amniyosentez sonrası hiçbir hastada işleme bağlı düşük ya da amniyotik sıvı kaçağı gelişmedi.

Biyokimyasal ölçümler

Biyokimyasal ölçümler Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Hastalardan alınan amniyotik sıvı örnekleri 4000 devir/dk hızda santrifuj edildi. Alınan örnekler ölçüm yapılabildiye kadar -80 °C’de saklandı. TNF α ölçümü Immulite 1000 systems, IL-6 ölçümü ise direkt olarak Immulite 2000 systems ticari kitleri kullanılarak kemiluminesans-immünometrik deney yöntemi ile (DPC Immulite 1000, ABD) gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin analizi Statistical Software Package (SPSS version 15.0, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Grupların karşılaştırmasında One-Way ANOVA, Post hoc tukey ve Pearson ki kare testleri kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 10’u (%11,4) 33 hafta ve altında; 19’u (%11,4) 34-36 hafta arasında; 59’u (%67) 37 hafta üzerinde doğum yaptı. Grupların ortalama yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi ve amniyosentez haftası değerleri arasında anlamlı farklılık

İkinci Trimester Amniyotik Sıvı TNF-alfa ve IL-6 Düzeylerinin Preterm Doğumu ve Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacını Tahmin Etmedeki Rolü

saptanmadı (Tablo 1). Grupların ortalama amniyotik sıvı TNF- α ve IL-6 düzeyleri Tablo 2'de sunuldu.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların amniyotik sıvı TNF- α ve IL-6 düzeylerinin termde doğuran hastalara göre (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (P<0,001). Gebelik haftası ile TNF- α ve IL-6 düzeylerinin korelasyonuna bakıldı. Her iki belirtecin de düzeylerindeki artışın gebelik haftasının azalması ile anlamlı şekilde korele olduğu saptandı. (rTNF- α : -0,517, P<0,001 ve rIL-6: -0,633, P<0,001). Hastaların yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı incelendiğinde Grup 1'deki hastaların tümü (n:10); Grup 2'deki hastaların %15,8'i (n:3); Grup 3'deki hastaların ise %1,7'si (n:1) yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gösterdi. Yenidoğan yoğun bakımda takip edilen bebeklerin 2. trimester ortalama TNF- α ve IL-6 düzeyleri, yoğun bakımda takip edilmeyen bebeklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 3) (P<0,001).

Tartışma

Çalışmamızda erken ikinci trimesterde amniyotik sıvıdaki artmış inflamasyon belirteçlerinin spontan preterm eylem riskini ve yenidoğan yoğun bakım takibini anlamlı şekilde arttırdığını saptadık. TNF- α ve IL-6, intraamniyotik inflamasyon durumunda serum

akut faz reaktanlarından çok önce amniyotik sıvıda artmaktadır. Bu belirteçlerin taranması ile preterm eylem başlamadan ve tokoliz için yeterli zaman varken riskli olgular saptanabilir. Bu hastalara yakın takip, kültür ve antibiyoterapi, zamanında tokoliz uygulaması ile preterm eylem ile ilişkili komplikasyonlar önlenabilir.

Tam etiolojisi bilinmese de, preterm eylem olgularının yarısından fazlasında etiolojik faktörün subklinik intrauterin enfeksiyon olduğu ve bu durumun amniyotik sıvı ve maternal kanda sitokinlerin konsantrasyonlarındaki artış ile saptanabileceği bildirilmiştir.⁶⁻⁹ Çalışmamıza benzer şekilde Thomakos ve ark.'nın yakın zamandaki çalışmasında 37 hafta altında doğum yapan hastaların amniyotik sıvı IL-6 ve TNF α düzeylerinin termde doğum yapan kadınlara göre anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Bir başka akut faz reaktanının preterm eylem ile ilişkisinin araştırıldığı Ghezzi ve ark.'nın çalışmasında genetik amniyosentez sırasında (16-20. gebelik haftalarında) tespit edilen yüksek C-reaktif protein (CRP) değeri ile (>110 ng/ml) 34. gebelik haftasından önce doğum olasılığının %80,8 duyarlılık, %69,5 özgüllük ile öngörülebileceği bildirilmiştir.¹¹ Kara ve ark. randomizasyonla seçilen, fetal zararları sağlam olduğu erken doğum eylemi tanısı almış toplam 74 hastanın amniyosentez sıvılarında IL-6 düzeylerini ölçmüşlerdir.¹² Amniyotik sıvı IL-6 düzeyi artışının histopatolojik olarak

Tablo 1. Grupların obstetrik karakteristiklerinin karşılaştırılması.

| | Grup 1 (N:10) Ortalama \pm SD (min-maks) | Grup 2 (N:19) Ortalama \pm SD (min-maks) | Grup 3 (N:59) Ortalama \pm SD (min-maks) | P |
|--------------------------|--|--|--|------|
| Yaş | 30,3 \pm 7,8 (18-41) | 31,6 \pm 6,1 (18-41) | 32,6 \pm 6,3 (19-46) | 0,57 |
| Gravida | 2,1 \pm 1,5 (1-5) | 2,7 \pm 1,3 (1-6) | 2,7 \pm 1,2 (1-7) | 0,99 |
| Parite | 1,2 \pm 1,0 (0-3) | 1,2 \pm 0,3 (0-3) | 1,3 \pm 0,8 (0-4) | 0,93 |
| VKI (kg/m ²) | 22,1 \pm 4,7 (20-28) | 23,3 \pm 3,1 (19-29) | 26,5 \pm 4,2 (20-32,5) | 0,33 |
| Amniyosentez haftası | 18,3 \pm 1,4 (16-20) | 18,7 \pm 1,2 (17-20) | 18,5 \pm 1,3 (16-20) | 0,68 |
| AFP (mom) | 0,9 \pm 0,5 (0,7-1,8) | 1,1 \pm 0,7 (0,8-1,7) | 0,8 \pm 0,3 (0,5-1,4) | 0,50 |

VKI: Vücut kitle indeksi, AFP: Alfa-fetoprotein

Tablo 2. Grupların ortalama TNF- α ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması.

| | Grup 1 (N:10) Ortalama \pm SD (min-maks) | Grup 2 (N:19) Ortalama \pm SD (min-maks) | Grup 3 (N:59) Ortalama \pm SD (min-maks) | P |
|-----------------------|--|--|--|--------|
| TNF- α (pg/ml) | 39,8 \pm 4,8 (33,5-48) | 31,9 \pm 4,5 (23,9-42,2) | 28,0 \pm 6,1 (11,6-39,3) | <0,001 |
| IL-6 (pg/ml) | 815,4 \pm 216,5 (483-1000) | 394,9 \pm 130,3 (234-752) | 290,1 \pm 200,8 (59-1000) | <0,001 |

Tablo 3. Yenidoğan yoğun bakım (YDYB) takibi gereksinimi ile amniyotik sıvı TNF- α ve IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki.

| | YDYB takibi gerektiren (N:74) Ortalama \pm SD (min-maks) | YDYB takibi gerektirmeyen (N:14) Ortalama \pm SD (min-maks) | P |
|-----------------------|---|--|--------|
| TNF- α (pg/ml) | 37,9 \pm 6,4 (25,6-48) | 28,7 \pm 5,8 (11,6-39,3) | <0,001 |
| IL-6 (pg/ml) | 722,2 \pm 242,0 (356-1000) | 306,2 \pm 189,9 (59-1000) | <0,001 |

Çelen ve ark.

korioamnionit tanısı ile korele olduğunu ve preterm eylemi tahmin etmede IL-6'nın değerli bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Öte yandan literatürde zıt sonuçlar bildiren yayınlar da mevcuttur.

Bamberg ve ark.'nın yakın zamandaki çalışmasında ikinci trimester amniyon sıvısında ölçülen IL-6, IL-8 ve TNF α düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.¹³ Ancak bu çalışmada olumsuz gebelik sonucu olan sadece 25 hasta bulunması ve bunların sadece 17'sinin preterm doğum yapan hastalar olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel anlamlılık yakalayacak farka ulaşmak mümkün olmayabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer önemli sonuç ikinci trimester amniyon sıvısındaki yüksek IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile yenidoğan yoğun bakım ihtiyacındaki anlamlı orandaki artıştır. Bu durumun yüksek belirteçleri olan gebelerin daha erken haftalarda doğurması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Romero ve ark. preterm eylemi olan 120 hastanın amniyotik sıvısında IL-6 düzeylerini ölçmüşler ve IL-6 düzeyi 11,3 ng/ml üzerinde olan hastaların %82'sinde neonatal komplikasyonların geliştiğini bildirmişlerdir.¹⁴ Buna karşın Hasson ve ark. ikinci trimesterde amniyotik sıvı IL-6 yüksekliğinin neonatal morbidite ya da mortalite ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.¹⁵ Bu konuda literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur, ancak çalışmaların çoğunda amniyotik sıvı IL-6 ve TNF- α yüksekliğinin preterm doğumla ilişkili olduğu bildirildiği için bu bebeklerin yoğun bakım ihtiyacının doğal olarak artacağı düşünülebilir.^{11,12,16,17}

Çalışmamızın çeşitli eksik yönleri bulunmaktadır. Öncelikle, elde ettiğimiz sonuçlar ve gruplar arasındaki istatistiksel farklılık anlamlı olsa da, gruplardaki hasta sayıları kesin bir sonuca ulaşmak için yeterli değildir ve tek bir merkezin sonuçlarını yansıtmaktadır. Bir diğer önemli eksiklik ise IL-6 ve TNF α düzeyi yüksek çıkan hastalarda amniyotik sıvı kültürü ya da histopatolojik olarak korioamnionit varlığının araştırılmamasıdır. Bu nedenle spontan erken doğum yapan hastalardaki yüksek seviyelerdeki TNF α ve IL-6'nın subklinik korioamnionit ile ilişkili olabileceğini göstermek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak amniyotik sıvıda IL-6, TNF- α seviyelerinin yüksekliği 37. gebelik haftasından önce olan doğumları öngörmeye faydalı bir belirteç olarak görülmektedir. Bu yükseklik erken ikinci trimesterden itibaren saptanabilir hale gelmektedir. İkinci trimesterde amniyotik sıvı IL-6 ve TNF- α yüksekliği olan hastalar preterm doğum ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı için yüksek riskli kabul edilerek, yakın takip, zamanlı tokolitik tedavi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde doğumları sağlanarak perinatal mortalite oranları

azaltılabilir. Sonuçlarımızın doğrulanması için daha geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Lang CT, Iams JD. Goals and strategies for prevention of preterm birth: an obstetric perspective. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(3): 537-63.
2. Mally PV, Bailey S, Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2010; 40(9): 218-33.
3. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 23(10 Suppl 1):S1.
4. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JA. Prematurity: an overview and public health implications. *Annu Rev Public Health* 2011; 21(32): 367-79.
5. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol* 2010; 34(6): 408-15.
6. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(5): 1130-6.
7. Puchner K, Iavazzo C, Gourgiotis D, et al. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery. *In Vivo* 2011; 25(1): 141-8.
8. Vedovato S, Zanardo V. Chorioamnionitis and inflammatory disease in the premature newborn infant. *Minerva Pediatr.* 2010; 62(3 Suppl 1): 155-6.
9. El-Bastawisi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: A review. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt2): 1056-64.
10. Thomakos N, Daskalakis G, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Amniotic fluid interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha at mid-trimester genetic amniocentesis: relationship to intra-amniotic microbial invasion and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148(2): 147-51.
11. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, et al. P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(2): 268-73.
12. Kara M, Ozden S, Arioglu P, Cetin A. The significance of amniotic fluid interleukin-6 levels in preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1998; 38: 403-6.
13. Bamberg C, Fotopoulou C, Thiem D, Roehr CC, Dudenhausen JW, Kalache KD. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous Abortion, preterm birth, and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011.
14. 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* 1993; 169(4): 805-16.
15. Hasson D, Spong CY, Ghidini A. Levels of interleukin-6 in second-trimester amniotic fluid are not predictive of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(1): 35-9.
16. Wu HC, Shen CM, Wu YY, Yuh YS, Kua KE. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries. *Pediatr Neonatol* 2009; 50(5): 217-21.
17. Baud O, Emilie D, Pelletier E, et al. Amniotic fluid concentrations of interleukin-1beta, interleukin-6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(1):72-7.

İkinci Trimester Amniyotik Sıvı TNF-alfa ve IL-6 Düzeylerinin Preterm Doğumu ve Yenidoğan Yoğun Bakım İhtiyacını Tahmin Etmedeki Rolü

İletişim Adresi: Dr. Şevki ÇELEN
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Perinatoloji Kliniği/ANKARA
Tel: 0532 472 85 45
e-mail: sevkielen@yahoo.com