



T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU  
BELİRTEÇLERİNİN MATERNAL SERUM İLE FETAL KORD  
KANINDA ÖLÇÜLMESİ VE NEONATAL SONUÇLARLA  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dila KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

ANKARA  
2015





T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU  
BELİRTEÇLERİNİN MATERNAL SERUM İLE FETAL KORD  
KANINDA ÖLÇÜLMESİ VE NEONATAL SONUÇLARLA  
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Dila KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ  
**Olarak Hazırlanmıştır.**

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ

ANKARA  
2015

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında olduğu kadar tüm uzmanlık eğitimim boyunca da desteklerini esirgemeyen, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum başta değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özgür Özyüncü'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Serdar Günalp'e ve bana emeği geçen hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Diğer branş rotasyon eğitiminde bana yardımcı olan tüm hocalarıma başta Prof. Dr. Alp Usubütün'e ilgisi ve özeni nedeniyle teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım süresince bana destek olan başta Duygu Baskak olmak üzere tüm arkadaşlarıma, aralarından değerli dostlar edindiğim Hacettepe personeline en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana her konuda her zaman destek olan sevgili eşime; beni büyük bir özveri ile yetiştiren anneme, hatıralarıyla yanımda olan babama ve çok sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkür ediyorum.

**Dr. Dila KASAPOĞLU**

## ÖZET

**Kasapoğlu, D.Z., Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromu Belirteçlerinin Maternal Serum İle Fetal Kordon Kanında Ölçülmesi ve Neonatal Sonuçlarla İlişkisinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.** Erişkinlerde klinik semptomlara ve bulgulara dayanılarak tanı koyulan sistemik inflamatuvar yanıt sendromununun (SIRS) fetüsteki karşılığı fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve eklampsi, ikiz eşinin intrauterin eksitus olması gibi inflamatuvar yanıtı neden olan daha birçok durumda FIRS gelişebilmektedir. FIRS vakalarında yenidoğanda hematolojik anormallikler, kardiyak disfonksiyon, pulmoner hasar, renal disfonksiyon ve nörolojik hasar görülebilmektedir. FIRS, çoklu organ disfonksiyonuna neden olarak fetal morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. FIRS tanısı, klasik olarak fetal kordon kanında IL-6 seviyesinin yüksekliği ile elde edilmektedir. Birçok maddenin plasenta aracılığı ile geçişi bilinmekte olup, FIRS'ta da fetal kanda yükselen belirteçler belli oranda plasenta aracılığı ile maternal kanda da yükselecektir. Böylece maternal serum örneği değerlendirilerek FIRS tanısına ulaşılması da mümkün olacaktır. Bu çalışmada önceden FIRS'ta rolü olduğu gösterilen çeşitli belirteçlerin (Sedimentasyon, Lökosit sayısı, Sedimentasyon, C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6, İnterlökin-8, İnterlökin-1, Matriks Metalloproteinaz-8) anne kanındaki ve fetal kordon kanındaki düzeylerinin ölçülmesi, bu değerlerin karşılaştırılarak FIRS'ta maternal serumda düzeyi anlamlı olarak yükselen belirteçlerin bulunması hedeflenmiştir. Ayrıca; bu belirteçlerin neonatal sonuçlarla ilişkili olup olmadığının gösterilmesi de ikincil olarak planlanmıştır.

Araştırmaya toplamda 98 gebe dahil edilmiştir. Bu gebelerden 51'i çeşitli gebelik komplikasyonları nedeniyle preterm olarak doğurtulan ve FIRS gelişme olasılığının bulunduğu risk faktörlerini taşıyan hastalardır. Diğer 47 gebe ise gebelik izlemi tamamen normal olup herhangi bir risk faktörü bulunmayan ve önceki grupla temel karakteristik özellikleri benzer olan gebeler arasından seçilmiştir. Sezaryen veya vajinal doğum sonrası bebeğin çıkmasını takiben kordon kanı ve eş zamanlı olarak maternal venöz kan örnekleri alınmış ve FIRS belirteçlerinin seviyeleri ölçülmüştür.

Anne kanındaki FIRS serum belirteçleri ile fetal kordon kanındaki FIRS serum belirteçlerinden IL-6, IL-8, IL-1 ve TNF- $\alpha$  değerleri için anne ve fetus arasında orta derecede pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla;  $r=0,485$ ;  $0,443$ ;  $0,639$ ;  $0,377$ ;  $p=0,001$ ). Maternal IL-6 ve IL-1 seviyeleri olumlu neonatal sonuçlar açısından fetal seviyelere göre daha yüksek prediktif değere sahiptir (sırasıyla;  $AUC=0,247$ ;  $0,246$ ;  $p=0,006$ ). Fetal kordon prokalsitonin yüksek seviyeleri olumsuz neonatal sonuçları öngörmeye en yüksek duyarlılığa sahiptir ( $AUC=0,864$ ;  $p<0,001$ ).

Sonuç olarak, FIRS tanısı elde etmek amacıyla tek bir sınır değeri kullanmak yerine gebelik haftasına uygun persentiller oluşturulması ve her gebenin kendi gebelik haftasına göre değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir. Olumsuz neonatal sonuçları daha yüksek duyarlılık ile öngörmek kapsamında tek bir belirteç kullanılması yerine ilişkili diğer belirteçlerin birlikte kullanılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** fetal inflamatuvar yanıt sendromu, neonatal sonuçlar, preterm prematür membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, IL-6, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-8.

**Destekleyen kuruluş:** Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

## ABSTRACT

**Kasapoğlu, D.Z., Measurement of fetal inflammatory response syndrome (FIRS) markers in maternal and fetal blood serum and evaluation of the association in terms of neonatal outcomes, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2015.** Fetal counterpart of systemic inflammatory response syndrome which is diagnosed by clinical signs and symptoms in adults is fetal inflammatory response syndrome (FIRS). Hematologic abnormalities, cardiac dysfunction, pulmonary injury, renal dysfunction and neurological injury might be seen in cases of FIRS. FIRS occurs in a lot of condition like infections, intrauterine growth restriction, preeclampsia and eclampsia. There is no doubt that FIRS increases fetal mortality and morbidity by causing multiple organ dysfunction. FIRS is classically diagnosed with higher fetal umbilical cord serum Interleukine-6 levels than 11pg/ml. Many substances are known to pass through the placenta. Therefore, markers which increase in fetal blood (in FIRS) will also increase in maternal blood via passing through the placenta. Thus, diagnosis of FIRS will be achieved only by maternal serum sample assessment. Various serum markers like sedimentation, white blood cell count, C-reactive protein, procalcitonin, interleukine-6 (IL-6), interleukine-8 (IL-8), interleukine-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) have been demonstrated to increase in FIRS in the hitherto literature. Our main aim in this study is to find out the significant markers increased in maternal serum in FIRS by comparing the serum levels of these in maternal and fetal blood. In addition, we plan to find out if there is any statistically significant correlation between these significant increased markers and neonatal outcomes.

Of 98 pregnant women who were enrolled to the study, 51 of them had risk factors in the concept of FIRS and these 51 patients were delivered prematurely due to antenatal complications of pregnancy. The other group consisted of 47 pregnant women whose antenatal follow-up were completely normal. The two groups of patients were similar compared to their main baseline characteristics. We obtained maternal and fetal blood samples at the same time after the extraction of the fetus during c-section or vaginal birth. Afterwards, FIRS markers were measured by assessing these blood samples.

IL-6, IL-8, IL-1, TNF- $\alpha$  levels had intermediate positive correlation which was statistically significant between maternal and fetal blood ( $r=0,485; 0,443; 0,639; 0,377$  respectively;  $p=0,001$ ). Maternal IL-6 and IL-1 levels had higher sensitivity values when predicting good neonatal outcomes (AUC=0,247;0,246; respectively;  $p=0,006$ ). Fetal umbilical cord procalcitonin values had the highest sensitivity rates in terms of predicting the poor neonatal outcomes(AUC=0,864;  $p< 0,001$ ).

In order to diagnose FIRS, it should be better to use percentiles matched with the gestational week of the fetus rather than using a single cut-off value. In addition, it is important to evaluate the fetus considering their gestational age while interpreting their FIRS markers.

As a conclusion, combining other associated markers of FIRS rather than using just one of them will provide more accurate diagnosis of FIRS.

Key Words: Fetal inflammatory response syndrome, neonatal outcome, preterm premature membrane rupture, intrauterine growth restriction, IL-6, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-8.

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xi
KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Gerekçe: .....	1
1.2. Hipotez: .....	3
1.3. Amaçlar: .....	3
1.4. Kapsam: .....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Giriş: .....	5
2.2. İnflamasyon Tanımı ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt .....	5
2.3. Fetal İnflamatuvar Yanıt .....	6
2.4. Proinflamatuvar ajanlar ve preterm doğumdaki rolleri .....	8
2.5. FIRS tanısı ve FIRS'ta hedef organlar .....	10
2.1.1. Hematopoetik sistem üzerine etkileri.....	11
2.1.2. Pulmoner sistem üzerine etkileri .....	12
2.1.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri .....	15
2.1.4. Santral sinir sistemi üzerine etkileri .....	16
2.1.5. Üriner sistem üzerindeki etkileri.....	19

2.1.6. Diğer sistemler üzerine etkileri.....	19
2.6. FIRS tanısının önemi.....	21
2.7. FIRS tanısının elde edilmesi ile ilgili problemler .....	22
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM .....</b>	<b>23</b>
3.1. Araştırmanın yeri ve zamanı.....	23
3.2. Araştırmanın yöntemi .....	23
3.3. Hasta seçimi .....	23
3.4. Kontrol grubu .....	24
3.5. Çalışmaya alınma (dahil olma) kriterleri: .....	25
3.6. Çalışmaya alınmama (dahil olmama) kriterleri .....	25
3.7. Araştırmaya dahil edilen hastaların gebelik takibi ve doğum şekli .....	26
3.8. Araştırmanın örneklemi .....	26
3.9. Kan örneklerinin alınması.....	27
3.10. Kan örneklerin çalışılması .....	27
3.11. İstatistiksel Analiz .....	28
3.12. Araştırma Bütçesi.....	29
3.13. Gerekli izinler .....	30
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>65</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1. Araştırmaya katılan hastaların özellikleri.....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 2. Araştırmaya dahil edilen hastaların doğum anındaki gebelik haftasına göre dağılımı .....</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 3. Araştırmaya katılan vaka grubundaki hastaların gebeliğe eşlik eden komplikasyonlar yönünden dağılımı .....</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 4. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların fetal kord kanı değerlerinin karşılaştırması .....</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 5. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların maternal kan değerlerinin karşılaştırılması .....</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 6. Hastaların doğum şekilleri ve doğum şekline göre fetal kord serum FIRS belirteçleri durumu .....</b>	<b>45</b>
<b>Tablo 7. Hastaların doğum şekilleri ve doğum şekline göre maternal serum FIRS belirteçleri durumu .....</b>	<b>46</b>
<b>Tablo 8. Anne ve fetal kord serumundaki FIRS belirteçleri arasında ilişki .....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 9. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan maternal belirteçlerin ROC eğrilerinin altında kalan alanların tablosu.....</b>	<b>55</b>
<b>Tablo 10. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan fetal kord kanı belirteçlerinin ROC eğrilerinin altında kalan alanların tablosu .....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 11. Olumsuz ciddi neonatal komplikasyonlarını etkileyen faktörlerin İkili lojistik regresyon analizi ile incelenmesi.....</b>	<b>58</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doğum eyleminde enflamasyon ve prostaglandinlerin anahtar aktivatörler olarak gösterimi. ....	9
Şekil 2. FIRS sürecinde hedef fetal organların gösterimi.....	11
Şekil 3. FIRS'ın direkt ve indirekt olarak kronik akciğer hastalığı gelişme sürecindeki rolü.....	13
Şekil 4. FIRS gelişimi sonrası ortaya çıkan beyaz cevher hasarının olası oluşum mekanizmaları. ....	17

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1. Araştırmaya alınan hasta gruplarında FIRS tanısının dağılımı.....</b>	<b>33</b>
<b>Grafik 2. Araştırmaya alınan hasta gruplarında fetal kord IL-6 düzeyinin dağılımı.....</b>	<b>34</b>
<b>Grafik 3. Vaka grubundaki hastalarda gebeliğe eşlik eden komplikasyon alt tipine göre fetal kord IL-6 düzeyinin dağılımı. ....</b>	<b>36</b>
<b>Grafik 4. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı toplam lökosit sayımının gebelik haftasına göre dağılımı .....</b>	<b>39</b>
<b>Grafik 5. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı polimorf nükleer lökosit sayısının gebelik haftasına göre dağılımı .....</b>	<b>40</b>
<b>Grafik 6. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı serum IL-6 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı. ....</b>	<b>41</b>
<b>Grafik 7. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord serum IL-1 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı. ....</b>	<b>42</b>
<b>Grafik 8. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı serum IL-8 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı. ....</b>	<b>43</b>
<b>Grafik 9. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord serum TNF-<math>\alpha</math> seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı. ....</b>	<b>44</b>
<b>Grafik 10. Ciddi neonatal komplikasyon bulunma durumuna göre fetal kord serum prokalsitonin seviyesi. ....</b>	<b>47</b>
<b>Grafik 11. Anne ve fetal kord serum IL-6 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>49</b>
<b>Grafik 12. Anne ve fetal kord serum IL-8 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>49</b>
<b>Grafik 13. Anne ve fetal kord serum IL-1 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>50</b>
<b>Grafik 14. Anne ve fetal kord serum MMP-8 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>50</b>
<b>Grafik 15. Anne ve fetal kord serum TNF-<math>\alpha</math> seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>51</b>

<b>Grafik 16. Anne ve fetal kord serum CRP seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>51</b>
<b>Grafik 17. Anne ve fetal kord serum prokalsitonin seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki.....</b>	<b>52</b>
<b>Grafik 18. Anne ve fetal kord serum lökosit sayısı arasında eş zamanlı ilişki .....</b>	<b>52</b>
<b>Grafik 19. Anne ve fetal kord serum polimorf nükleer lökosit sayısı arasında eş zamanlı ilişki.....</b>	<b>53</b>
<b>Grafik 20. Anne ve fetal kord serumda PMN/Toplam lökosit oranı arasında eş zamanlı ilişki.....</b>	<b>53</b>
<b>Grafik 21. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan maternal belirteçlerin ROC eğrisi .....</b>	<b>54</b>
<b>Grafik 22. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan fetal kord kanı belirteçlerinin ROC eğri grafiği.....</b>	<b>56</b>

## KISALTMALAR

<b>SIRS</b>	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
<b>FIRS</b>	: Fetal inflamatuvar yanıt sendromu
<b>PD</b>	: Preterm doğum
<b>PPROM</b>	: Preterm preterm prematür membran rüptürü
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon gama
<b>Ig</b>	: İmmunoglobulin
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekrozis faktör- $\alpha$
<b>TLR</b>	: Tool-like reseptör
<b>İVK</b>	: İntraventriküler kanama
<b>RDS</b>	: Respiratuvar distres sendromu
<b>PVL</b>	: Periventriküler lökomalazi
<b>BPD</b>	: Bronkopulmoner displazi

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Gerekçe:

Fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS), kısa ve uzun dönemde gebelik sonuçlarını etkileyen, 1900'lü yılların sonunda ilk defa tanımlanmış bir antitedir. Preterm doğum (PD) ve preterm prematür membran rüptürü (PPROM) olgularında proinflamatuvar sitokinlerin sentezinde artış olması; fetüste de erişkinlerde daha önceden tanımlanmış olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) benzer bağışıklık yanıtının oluştuğunu düşündürmüştür [1]. FIRS da bu noktadan yola çıkılarak, erişkindeki SIRS tablosunun fetüsteki karşılığı olarak tanımlanmıştır [2].

Erişkinde SIRS tanısı; kişinin klinik tablosu, vital bulguları ve bazı biyokimyasal testlerin kullanımı ile koyulmaktadır. Fetüse baktığımızda erişkinlerden farklı olarak intrauterin çevrede olması sebebiyle klinik olarak değerlendirme yapmak, vital bulguları değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle fetüsteki inflamatuvar yanıtın saptanması için yeni yöntemlerin keşfi kaçınılmaz hale gelmiştir. Bu kapsamda inflamatuvar yanıtın dolaylı olarak saptanmasını sağlayan yöntemler üzerinde durulmuştur. Bu noktada da erişkin ve fetal immün yanıtın birbirinden farklı olması engel oluşturmuştur. Bu farklılık nedeniyle erişkin bireylerde önceden bilinen inflamatuvar belirteçlerin fetüste aynı şekilde kullanılması fetal immün yanıtın değerlendirilmesini sağlayamamaktadır. Fetal inflamatuvar yanıtın optimal olarak değerlendirilebilmesi için yapılan çalışmaların sonucunda ilk defa 1998 yılında Roberto ROMERO ve arkadaşları tarafından FIRS, fetal plazma interlökin-6 (IL-6) düzeyinin 11pg/mL üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır [1, 3] ve IL-6 seviyesinin belirtilen değerin üstünde olmasının da artmış fetal mortalite ve morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda IL-6 düzeyi yüksek olan hastalarda funisit ve koryonik vaskülitin de daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bunun üzerine FIRS'ın histopatolojik karşılığı olarak funisit, koryonik vaskülit ve koryonit gösterilmiştir [4].

FIRS tanısı alan fetüslerin doğum sonrası takiplerinde, hem kısa dönemde hem de uzun vadede artmış morbidite ve mortaliteye sahip oldukları görülmüştür. Örnek vermek gerekirse, bu hasta grubunda konjenital sepsis daha sık görülmektedir. Sistemlere baktığımızda hematolojik sistemde fetal hepatik steatozis artışı, ekstremitelerde hematopoezin uyarımı ve nötrofili izlenmektedir. [5] Santral sinir sisteminde, FIRS vakalarında fetüsün uzun süreli olarak yüksek düzeylerde proinflatuar sitokinlere maruz kalmasına bağlı olarak intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve takibinde serebral palsi gelişimine yatkınlık oluşmaktadır [6, 7]. Benzer şekilde antenatal dönemde uzun süreli inflamatuvar sitokinlere maruz kalınması bronkopulmoner displazi görülme sıklığını arttırmaktadır. FIRS’da, fetal kalp de hedef organlar arasında yer almaktadır ve FIRS’ın kardiyak disfonksiyona neden olduğu da gösterilmiştir [8]. FIRS’ın bahsedildiği gibi çoklu organ disfonksiyonuna neden olarak fetal morbidite ve mortaliteyi arttırdığı şüphesizdir [9]. Bu durum, doğum sonrası yenidoğanların uzun süreli yoğun bakım ihtiyacına neden olmaktadır. Ayrıca serebral palsi ve bronkopulmoner displazi gibi postnatal tüm yaşamı etkileyen sekellerin tedavisi ve uzun yıllar devam edecek olan bakım masrafları da önemli bir sorun teşkil etmektedir. Komplikasyonların tamamına bu kapsamda bakacak olursak FIRS sonuçlarının maddi ve manevi olarak toplumda büyük bir yük teşkil ettiğini görmekteyiz. Bu nedenle özellikle antenatal dönemde FIRS kapsamında erken tanı koymak, gereken takibi ve tedaviyi planlamak, postpartum morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanı sıra bakım maliyetlerini de belirgin ölçüde düşürecektir. FIRS tanısının, literatürde kordosentez işlemi uygulanarak fetal kanda belirteçlerin ölçülmesiyle konulduğu görülmektedir. Kordosentez, girişimsel bir işlem olmasının yanı sıra uygulama açısından da pratik bir yöntem olmayıp maliyeti yüksek, fetal ve maternal morbidite ve mortalitesi olan bir uygulamadır. Bu nedenle maliyeti daha düşük, uygulaması daha kolay olan, fetüse ve anneye zarar verme olasılığı düşük bir yöntem bulunması gerekliliği bulunmaktadır. Bu amaç doğrultusunda doğum öncesi dönemde anneden sadece kan örneği alarak FIRS tanısı koyabilme fikri ortaya atılmıştır. Birçok maddenin plasenta aracılığı ile geçişi bilinmekte olup [10], FIRS’da da fetal kanda yükselen maddeler belli oranda plasenta aracılığı ile maternal

kanda da yükselecektir. Böylece maternal serum rneği değerlendirilerek FIRS tanısına ulaşılması da mümkün olacaktır.

Özetle maternal serumun değerlendirilmesi ile fetüse herhangi bir girişim yapmadan FIRS tanısının koyulması bu tezin ana amacını oluşturmuştur. Ayrıca; bu belirteçlerin neonatal sonuçlarla ilişkili olup olmadığının gösterilmesi de ikincil hedef olarak planlanmıştır.

### **1.2. Hipotez:**

Bu çalışmanın tasarlanması sırasında temel bir hipotez oluşturuldu:

“FIRS olgusunun tanısı, maternal kan serumunu değerlendirerek inflamatuvar belirteçlerin ölçülmesiyle konabilir ve bu inflamatuvar belirteçlerin düzeyi fetal sonuçlarla ilişkilidir.”

### **1.3. Amaçlar:**

- 1) FIRS olgularının doğum haftaları, doğum ağırlıkları, Apgar skorları gibi genel özeliklerinin tanımlanması
- 2) FIRS olgularında, kordon kanı fetal IL-6 serum düzeyi değerlendirilerek kesin tanılarının konması
- 3) IL-6 dışında, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), interlökin-8 (IL-8), matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lökosit değerleri ve hemoglobin değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında değerlendirilmesi
- 4) Fetal kan değerleri ile maternal kan değerleri arasında ilişki varlığının değerlendirilmesi



5) Risk faktörü olmayan hasta grubunda aynı belirteçlerin ölçülerek kontrolün sağlanması

6) İnflamatuvar belirteçler ile gebelik sonuçları arasında ilişki varlığının araştırılması

#### **1.4. Kapsam:**

Çalışmanın kapsamına alınacak hastalar Kasım 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde gebelik takibi yapılan preterm eylem, preterm prematür membran rüptürü (PPROM), intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve preeklampsi hastaları arasından seçilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Giriş:

FIRS, fetal immün yanıtın sistemik aktivasyonu ile seyreden ve multiorgan disfonksiyonu ile karakterize bir durum olup, erişkindeki SIRS tablosunun fetüsteki karşılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanımın daha iyi anlaşılabilmesi için içerisindeki kavramlar daha detaylı bir şekilde alt başlıklar halinde değerlendirilmiştir.

### 2.2. İnflamasyon Tanımı ve Sistemik İnflamatuar Yanıt

İnflamasyon insan vücudunun dış etkenlere, mikroorganizmalara veya travmalara karşı salgıladığı çeşitli biyolojik maddeler aracılığıyla oluşturduğu temel yanıt [11]. İlk olarak bundan yaklaşık 2000 yıl kadar önce “Celcus” tarafından başlıca dört bulgunun; *calor* (ısı artışı), *dolor* (ağrı), *rubor* (kızarıklık), *tumor* (şişlik) bir arada bulunduğu klinik durum olarak tanımlanmıştır [12]. Günümüz çağdaş tıbbına göre inflamasyonu sadece klinik bulgulara ve semptomlara göre tanımlamanın yetersiz olduğu görülmüştür çünkü çoğu vakada kardinal bulgular oluşmadan önce ileri düzeyde hücresel ve moleküler değişiklikler meydana gelmektedir [13]. Son yapılan çalışmalarda inflamatuvar süreçlerin sitokinler (hücreler arası iletişimi sağlayan peptid grubu) ve kemokinler (lökositlerin kemotaktik hareketlerini sağlayan düşük molekül ağırlıklı sitokin süper ailesi) aracılığı ile yönetildiği gösterilmiştir [14, 15].

Fizyolojik bir mekanizma olarak infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan (yanık, pankreatit, vb.) süreçlerde proinflamatuvar sitokinlerin belli oranda artmasıyla insan vücudunun verdiği cevap inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmaktadır. Koruyucu bir mekanizma olan inflamatuvar yanıt çoğunlukla bölgesel olmakla birlikte; bazı durumlarda aşırı miktarda olup kontrolsüz hale gelerek yaygın doku hasarı ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu meydana getirebilmektedir [16, 17]. Çoğunlukla kendini sınırlayan immün yanıtın neden lokal çevrenin dışına

yayılarak kontrolsüz hale geldiği tam olarak anlaşılamamıştır. Bu kontrolsüz yanıtın sebebinin multifaktöryel olduğu; invaze olan mikroorganizmanın direkt toksik etkilerine, kompleman sisteminin aktivasyonuna, büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokin salınımına (özellikle TNF- $\alpha$  sorumlu tutulmuştur) hatta bireylerin genetik yapısına bağlı olabileceği düşünülmüştür [18-21]. İnflamasyonun, nedeninin kesin ve net olarak bilinmeyen bir sebeple regüle edilememesi sonucu ortaya çıkan artmış inflamatuvar yanıt SIRS oluşumuna neden olmaktadır. SIRS, bir enfeksiyon odağı bulunduğu takdirde ise sepsis olarak değerlendirilmektedir ve bu iki kavram sıklıkla birliktelik göstermektedir.

Erişkindeki SIRS tanısı aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin mevcut olması durumunda konulmaktadır [22]:

1. Ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) veya hipotermi ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ )
2. Taşikardi
3. Takipne veya hipokarbi ( $\text{PaCO}_2^* < 32\text{mmHg}$ )
4. Lökositoz veya lökopeni.

(\*PaCO<sub>2</sub>: Arteryel kanda parsiyel karbondioksit basınç düzeyi)

### 2.3. Fetal İnflamatuvar Yanıt

1950’li yıllarda fetüsün yabancı antijen prezentasyonu karşısında immün yanıt oluşturmadığı, tolerans geliştirdiği, fetal lenfositlerin ise yanıt yetersizliği gösterdiği düşünülmüştür, fakat günümüzde bu düşünceden uzaklaşmıştır [23]. Bu düşünceden uzaklaşılmasının nedenlerine bakacak olursak [2];

- Akım sitometri ile yapılan immünofenotiplendirme ölçümlerinde, PD [24] ya da PPRM olgularında fetüste nötrofil ve makrofajlarda artış gözlenmiştir.
- PD ve PPRM olgularında fetüste IL-6 ve CRP yüksekliği gösterilmiştir.

- Fare çalışmalarında, intrauterin dönemde verilen yeterli miktarlardaki antijenlere ve adjuvanlara karşı, fetüsün hücrel ve hümoral immün yanıt geliştirdiği saptanmıştır.

- Enfeksiyon mevcudiyetinin gösterildiği fetüsler, enfeksiyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında hücrel immünitenin (“Yardımcı T hücre-1” ya da “*T-helper-1*”) daha baskın olduğu görülmüştür. Ayrıca PPRM olgularında, doğum ile membran rüptürü arasındaki sürenin uzunluğu ile hücrel immünitenin baskınlığı da doğru orantılı olarak artmaktadır.

- PROM olgularının umbilikal kord kanlarında interferon gama (IFN- $\gamma$ ) sekrete eden hücrelerin yüzdesinde artış görülmüştür (“*T helper-1*” yanıtının baskınlığını göstermektedir).

- Rubella ya da sitomegalovirüs ile enfekte olan fetüslerde tanı amacıyla fetüs tarafından bu virüslere karşı üretilen antikorlar kullanılmaktadır.

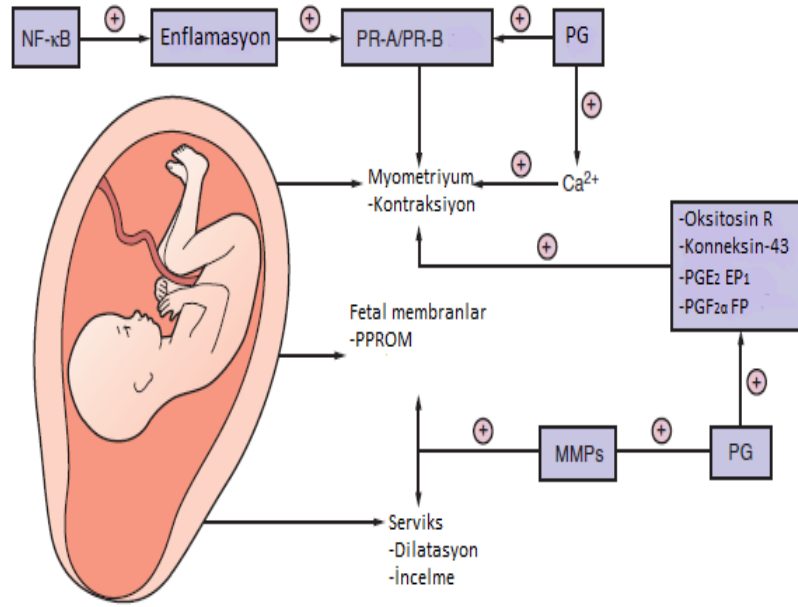
Bu kanıtların ışığında fetüsün inflamatuvar yanıt oluşturma kapasitesine sahip olduğu söylenebilmektedir.

Fetal hücrel ve hümoral immünite gebeliğin 9. ve 15. haftaları arasında gelişmeye başlar. 9. haftada B lenfositler karaciğerde görülür, 12. haftaya gelindiğinde B lenfositler kanda ve dalakta da görülür. T lenfositler ise yaklaşık olarak 14. haftada timusu terk ederler. Enfeksiyona karşı primer fetal yanıt, immunoglobulin M (IgM) aracılığı ile oluşmaktadır. Pasif immünitede ise plasentadan immunoglobulin G (IgG) geçişi sağlanmaktadır. Bu transfer gebeliğin 16. haftasında başlar, hızla artar ve 26. haftaya gelindiğinde, IgG düzeyi annedeki ile eşit düzeye gelmektedir [25]. Böylece fetüs hem hücrel hem de hümoral immünite aracılığıyla inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır.

#### 2.4. Proinflamatuvar ajanlar ve preterm doğumdaki rolleri

Preterm doğum (PD), klinik olarak belirgin olmasa dahi sıklıkla enfeksiyonla ilişkilendirilir. İntrauterin enfeksiyonun preterm doğumu indüklediği iddiasını doğrulayan bulgular literatürde mevcuttur. Bu bulguların en önemlilerinden biri, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda mikrobiyal ürünlerin sistemik ya da intrauterin olarak gebe havanlara verilmesinin spontan preterm doğum ile sonuçlanmasıdır. Subklinik enfeksiyonun ise insanlarda preterm eylem ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin, matriks-yıkıcı enzimlerin, defensinler ve kalgranülinler gibi antimikrobiyal peptidlerin amniyotik sıvıda yüksekliği şeklinde tanımlanan intra-amniyotik enfeksiyonun mid-trimesterde mevcut olduğu hastalarda aynı gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preterm eylem riskinin arttığı bilinmektedir [26].

İnflamasyon ve mediatörleri (İnterlökin-8 [IL-8] gibi kemokinler, interlökin-1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ] ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] gibi proinflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, vb.) enfeksiyon ile indüklenmiş olan preterm doğumun merkezinde yer alır (Şekil-1).



**Şekil 1. Doğum eyleminde enflamasyon ve prostaglandinlerin anahtar aktivatörler olarak gösterimi.**

Ca<sup>2+</sup>, kalsiyum; EP<sub>1</sub>, prostaglandin E<sub>1</sub> reseptörü; FP, prostaglandin F reseptörü; MMPs, matris metalloproteinazları; NF-κB, nükleer faktör kappa B; PR, progesteron reseptörü; PG, prostaglandin; PPROM, membranların preterm prematür rüptürü. ("Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 2008" den alıntı yapılmıştır.)

Sitokinler ve eikozanoidler birbirleriyle etkileşime girerek ve birbirlerinin üretimini akselere ederek inflamatuvar yanıtı arttırmaktadırlar. Artmış inflamatuvar yanıt doğrudan ya da kontraktıl genlerin aktivasyonu ile (oksitosin reseptörü ve konneksin gibi) ya da progesteronun etkilerini inhibe ederek doğumun başlamasına neden olabilmektedirler [27]. Aşağıda önemli bazı sitokinlerden bahsedilmektedir:

**IL-1β:** Prostaglandin salınımını artırır, preterm doğum eyleminde olan enfeksiyonu olan gebelerin amniyotik sıvısında IL-1α ve IL-1β konsantrasyonu ve biyoaktivitesi artmıştır. İntravenöz olarak IL-1 uygulanması hayvan modellerinde myometriyal kontraksiyonları ve preterm doğumu indüklemektedir. Ayrıca bu indüksiyon IL-1 reseptörünün doğal antagonisti ile de durdurulabilmektedir.

**TNF-α:** IL-1β, IL-6, IL-8 ve GM-CSF (granülosit-makrofaj stimüle edici faktör) gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Endotelial adezyon moleküllerini uyarır. Lökositlerin koordinasyonu ve migrasyonunu sağlar [28].

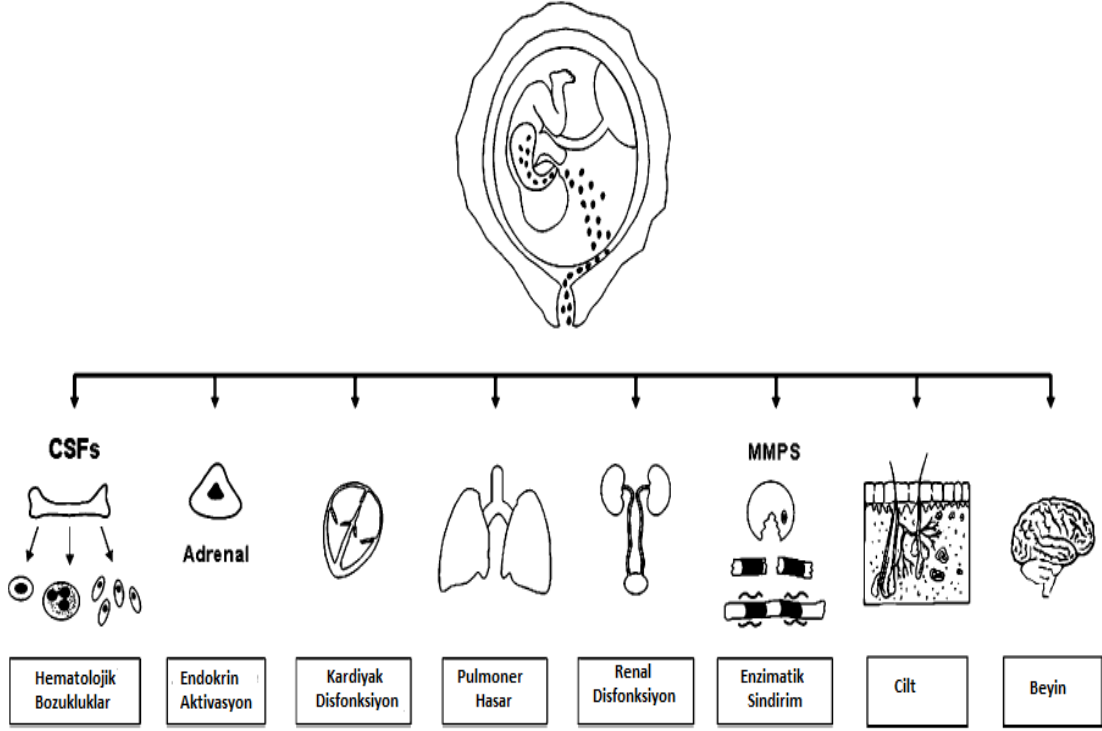
Membran rüptüründe rolü olan matriks metalloproteinazları (MMP) aktive eder. TNF- $\alpha$ 'nın servikse uygulanması halinde servikal incelmeye görülür. Sistemik olarak uygulandığında gebe hayvanlarda doğumu indüklediği görülmüştür.

IL-8: Primer olarak nötrofiller üzerinde etkili olan kemotaktik bir sitokindir. Kollajenaz enzim aktivitesinde artışa neden olarak servikal incelmeye ve spontan membran rüptürüne neden olur [27].

IL-6: Akut faz inflamatuvar yanıtın ve lenfositlerin aktivatörü olarak kabul edilir. Erken başlangıçlı neonatal sepsis belirteci olarak da kabul edilir [29]. Konsantrasyonunun 11pg/ml üzerinde olması ile FIRS tanısı konulmaktadır [30].

## **2.5. FIRS tanısı ve FIRS'ta hedef organlar**

Fetal kord kanında IL-6 seviyesinin 11 pg/ml üzerinde olması, histolojik olarak funisit veya koryoamniyonit mevcudiyeti FIRS tanısını koymamızı sağlar [31, 32]. FIRS'ta fetal mikrobiyal invazyon ya da diğer etmenler fetüste sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek çoklu organ disfonksiyonu, septik şok ve zamanında doğum gerçekleşmez ise perinatal ölüm de dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Matriks metalloproteinazların artışı membran rüptürüne neden olurken, IL-6 ve IL-6 ile birlikte sinerjistik olarak artan çok sayıda inflamatuvar ajan organ hasarına ve hatta yetmezliğine yol açabilmektedir. Hematolojik sistem, endokrin sistem, kardiyovasküler ve pulmoner sistem, böbrekler, cilt ve beyin FIRS sürecinde tehdit altındadır (Şekil-2).



**Şekil 2. FIRS sürecinde hedef fetal organların gösterimi.**

CSFs, koloni stimüle edici faktörler; MMPs, matriks metalloproteinazları. (“*Fetal Inflammatory Response Syndrome, Clinical Obstetrics and Gynecology, Volume 50, Number 3, 652-683*” ’den alıntı yapılmıştır.)

### 2.1.1. Hematopoetik sistem üzerine etkileri

IL-6 artışı, buna bağlı TNF- $\alpha$  düzeylerinin yükselmesi steatozisi indüleyecektir. Bahsedilen bu sitokinlerin serum düzeylerinin kronik dönemde yüksek seyretmesi hepatik kollajen depolanmasında artışa neden olacaktır [33]. Yine IL-6 düzeyindeki artış ekstramedüller hematopoezi ve hepatositlerden CRP (C-Reaktif Protein) salınımını arttıracaktır, CRP salınımındaki artış da steatozise katkıda bulunacaktır [34-36]. FIRS, monositlerin ve granülositlerin immün-fenotiplerinde değişikliklere neden olarak fetal bağışıklık sisteminde aktivasyona neden olmaktadır [37]. Temel kaynağı makrofaj ve monositler olan G-CSF’nin (“*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*”) düzeyi FIRS olgularında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [38]. G-CSF, stres durumlarında veya enfeksiyon varlığında nötrofil fonksiyonunu ve miktarını düzenlemede fizyolojik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır [5]. FIRS



olgularının üçte ikisinde görülen nötrofilinin sebebinin G-CSF düzeyindeki yükseklik olduğu görülmüştür ve G-CSF düzeyinin fetal morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [5, 39, 40]. FIRS'ın histopatolojik karşılığı olan funisitinin tespit edildiği bebeklerin değerlendirildiği bir çalışmada bu grupta nötrofil ve monosit hakimiyetinin bulunduğu, erişkinlerdekine benzer şekilde kronik hastalık anemisinin görüldüğü saptanmıştır [41]. FIRS olgularının trakeal aspiratları değerlendirildiğinde de artmış makrofaj hakimiyeti izlenmiştir [42].

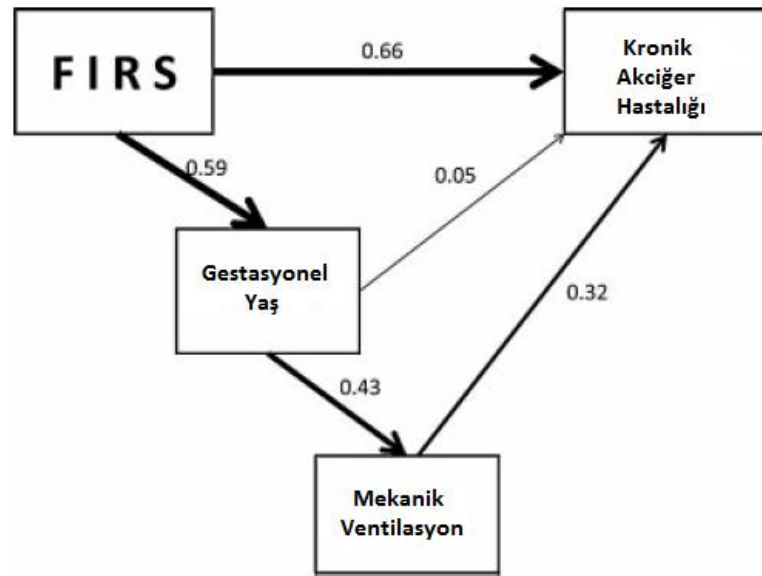
FIRS olgularında, umbilikal ven pH ve PaO<sub>2</sub> (parsiyel oksijen basıncı) seviyeleri etkilenmekle birlikte retikülositlerin yüksek oranda bulunduğu göze çarpmaktadır [40]. Umbilikal ven pH ve PaO<sub>2</sub> seviyelerinin etkilenmemesi bu retikülositozun nedeninin metabolik asidoz olmadığını düşündürmektedir (intrauterin gelişme geriliği ya da anormal Doppler bulgusu olgularında da retikülositoz görülebilmektedir fakat bu durumun hipoksi nedeniyle oluşan metabolik asidoza bağlı olduğu varsayılmaktadır) [43, 44]. Bu nedenle retikülositozun FIRS'ın bir sonucu olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Literatürde de bu iddiayı destekleyen IL-6 artışı ile retikülositoz arasında ilişki bildiren yayınlar mevcuttur [45].

### **2.1.2. Pulmoner sistem üzerine etkileri**

Yapılan çalışmalarda koryoamniyonit eşlik eden gebelikleri takiben bronkopulmoner displazinin (BPD) daha sık geliştiği görülmüştür [46]. Antenatal dönemde yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin maruziyeti fetüsün ilerleyen dönemde kronik akciğer hastalığı özellikle de BPD oluşma riskini arttırmaktadır [47, 48].

BPD, prematürite nedeniyle uzamış oksijen ihtiyacı ile karakterize, genellikle anormal bir radyolojik bulguyla desteklenen, farklı seviyelerde solunum desteği ihtiyacı gösteren kronik akciğer hastalığı spektrumunu içerir [49]. Etyolojisi kesin olarak belirlenememekle birlikte koryoamniyonit, BPD açısından risk faktörü olarak gösterilmektedir [50]. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-8'e antenatal dönemde uzun süre

maruz kalan fetüslerde kronik akciğer hastalığı riski artmaktadır [51]. Bu mediyatörlerin mevcudiyeti kompleman aktivasyonu, artmış vasküler geçirgenlik ve nötrofillerin interstisyel ve alveolar kompartmana mobilizasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu nötrofillerin etkisiyle aktive olan ve miktarı artan reaktif oksijen molekülleri, kollajenaz ve elastaz akciğer hasarına neden olmaktadır [52]. Makrofajlar ve endotel ile epitel hücreleri gibi diğer hücreler arasındaki etkileşim proinflamatuvar mediyatörlerin üretimini sürdürmekte ve akciğer hasarı siklusunu devam ettirmektedir. Proinflamatuvar faktörlerin bulunuşu ve inflamasyonu baskılayan sitokinlerin azalması kontrol edilemeyen kalıcı inflamasyona neden olmaktadır [49]. Ciddi koryoamniyoniti olan fetüslerin sürfaktana verdiği yanıtın, koryoamniyoniti olmayanlarla karşılaştırıldığında daha olumsuz sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Ayrıca FIRS'in mekanik ventilasyon ihtiyacı ve BPD gelişme riskini artırdığı da gösterilmiştir [53]. FIRS'in, BPD gelişimi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, FIRS mevcudiyetinin kronik akciğer hastalığı gelişiminde direkt (0,66) ve indirekt (0,11) olmak üzere anlamlı bir etkisinin (0,77) olduğu gösterilmiştir (Şekil-3).



**Şekil 3. FIRS'in direkt ve indirekt olarak kronik akciğer hastalığı gelişme sürecindeki rolü.**

FIRS, fetal inflamatuvar yanıt sendromu. ("Chorioamnionitis and Chronic Lung Disease of Prematurity: A Path Analysis of Causality, *Am J Perinatol* 2012;29:133–140" 'den alıntı yapılmıştır.)

FIRS'in histolojik karşılığı olan funisit bulunan hastalarda, respiratuar distres sendromunun (RDS) daha az görüldüğü saptanmıştır [54]. Genelde olumsuz fetal sonuçlarla seyreden FIRS'in, RDS'yi azaltması şaşırtıcı bir sonuç olup bu konu üzerinde bazı çalışmalar mevcuttur. Gebe farelerle yapılan bir çalışmada [55], IL-1 $\alpha$  intra-amniyotik olarak enjekte edilmiştir, takiben sürfaktan A ve B proteini sentezini artıran mRNA'larda artış, sürfaktan lipid sentezinde artış ve sonuç olarak kısa dönem akciğer fonksiyonlarında iyileşme saptanmıştır. Aynı zamanda bu farelerde preterm doğum sıklığının da arttığı gözlenmiştir. Proinflamatuvar moleküllerin sürfaktan gelişimini hızlandırarak preterm doğuma yönelik koruyucu bir mekanizma oluşturduğu düşünülmüştür [55]. Başka bir çalışmada intra-amniyotik inflamasyon modeli oluşturmak için gebe koyunlara endotoksin enjeksiyonu uygulanmıştır, "Escherichia coli" endotoksini enjekte edilen hayvanlarda histolojik koryoamniyonit elde edilmiş ve amniyon sıvısında IL-1 $\beta$  , IL-6 ve IL-8 mRNA seviyelerinde yükselme saptanmıştır [56]. Başka bir çalışmada ise gebe koyunlarda, endotoksin öncesinde IL-1 reseptör antagonisti verildiğinde inflamasyonun ve matürasyonun engellendiği görülmüştür [57]. İntra-amniyotik inflamasyonun fetal koyun akciğerinde de inflamasyonu indüklediği, bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda mononükleer hücrelerin dramatik artışı ile gösterilmiştir. Uzun dönemde akciğer hücrelerinde apoptoziste artış, hücre proliferasyonunda azalma gözlenmiştir. Mikrovasküler gelişimde inhibisyon ve vasküler endotelial büyüme faktörü, tirozin kinaz epidermal büyüme faktörü-2, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 ekspresyonunda azalma izlenmiştir [58]. Net etkiye bakmak gerekirse; uzun dönemde alveol sayısında azalma, alveol hacminde artma ve arteriolar duvarda kalınlaşma görülmüştür ki bu bulgular bronkopulmoner displazi ile uyumludur [59].

Özetle mikrobiyal ajanlara ve inflamasyona maruz kalmak fetal akciğer gelişimini indüklemekte, respiratuar distresin daha az görülmesine neden olarak kısa dönemde preterm doğum sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Öte yandan proinflamatuvar moleküllere uzun süre maruz kalma akciğeri gelişimsel yönden yani alveol ve vaskularizasyon gelişimi açısından olumsuz yönde etkileyerek uzun vadede BPD gelişimine neden olmaktadır. BPD gelişiminde prematürite, oksijen toksisitesi, mekanik hasarın yanı sıra antenatal inflamasyon da oldukça önemlidir.

Sonuç olarak çok yaygın bir perinatal komplikasyon olan, doğum sonrası dönemde de önemli bir fetal mortalite ve morbidite nedeni olan BPD, FIRS olgularında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmektedir [48, 60].

### 2.1.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Erişkinde görülen SIRS tablosunda kalp major hedef organlardan biridir ve hastaların çoğu septik şok ile birlikte seyreden tedaviye dirençli hipotansiyon takibinde gelişen kardiyovasküler kollaps sonucu hayatını kaybetmektedir [61]. Bu nedenle erişkindeki sürecin fetüsteki karşılığı olan FIRS'ta da fetal kalbin durumunu değerlendirme gereksinimi ortaya çıkmıştır.

FIRS'ta kandaki değeri yüksek seviyelerde bulunan TNF- $\alpha$ 'nın miyokardiyal hücre hasarı yaptığı düşünülmektedir. Bununla birlikte IL-1 $\beta$  ve makrofaj inhibe edici faktörün de miyokard depresyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir [62]. Gebe koyunlara gram(-) bakteri endotoksini uygulanarak FIRS modeli oluşturulan olgularda TLR-2 ve 4 (TLR; *tool-like receptor*) aracılığı ile miyokard hasarı olduğu gözlenmiştir [63].

Doğum sırasında fetal kalp atımı monitörizasyonunda kaydedilen ekstrasistoller herhangi bir risk faktörünün bulunmadığı durumlarda çoğunlukla benign olarak kabul edilir. Fakat FIRS olgularında olası kardiyak disfonksiyon nedeniyle bu ekstrasistollerin, komplike olmayan gebeliklere göre daha olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür [64]. Antenatal kardiyotokografi ve biyofizik profilin fetüsün inflamasyona verdiği kardiyak yanıtı değerlendirmede yetersiz olduğu düşünülmüştür. Bu amaç doğrultusunda "Tei indeksi" adı verilen invaziv olmayan Doppler ultrasonografi yönteminin kullanılmasını FIRS olgularında fetüsün monitörizasyonunda ve kardiyak performansın değerlendirilmesinde uygun olduğu saptanmıştır [24].

FIRS olgularında, kalbin diyastolik fonksiyonları açısından komplike olmayan gebeliklerle karşılaştırıldığında önemli değişiklikler olduğu gözlenmiştir [8]. Ortalama ve diyastolik kan basıncı düşüklüğünü içeren hemodinamik

anormallikler görülmektedir. Bununla birlikte bu kan basıncı düşüklüğünün umbilikal kord IL-6 değerleri ile korelasyon gösterdiği de saptanmıştır. İn utero dönemdeki bu kan basıncı anormalliklerinin aynı zamanda serebral palsi ve periventriküler lökomalazi gelişimine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir [65].

#### **2.1.4. Santral sinir sistemi üzerine etkileri**

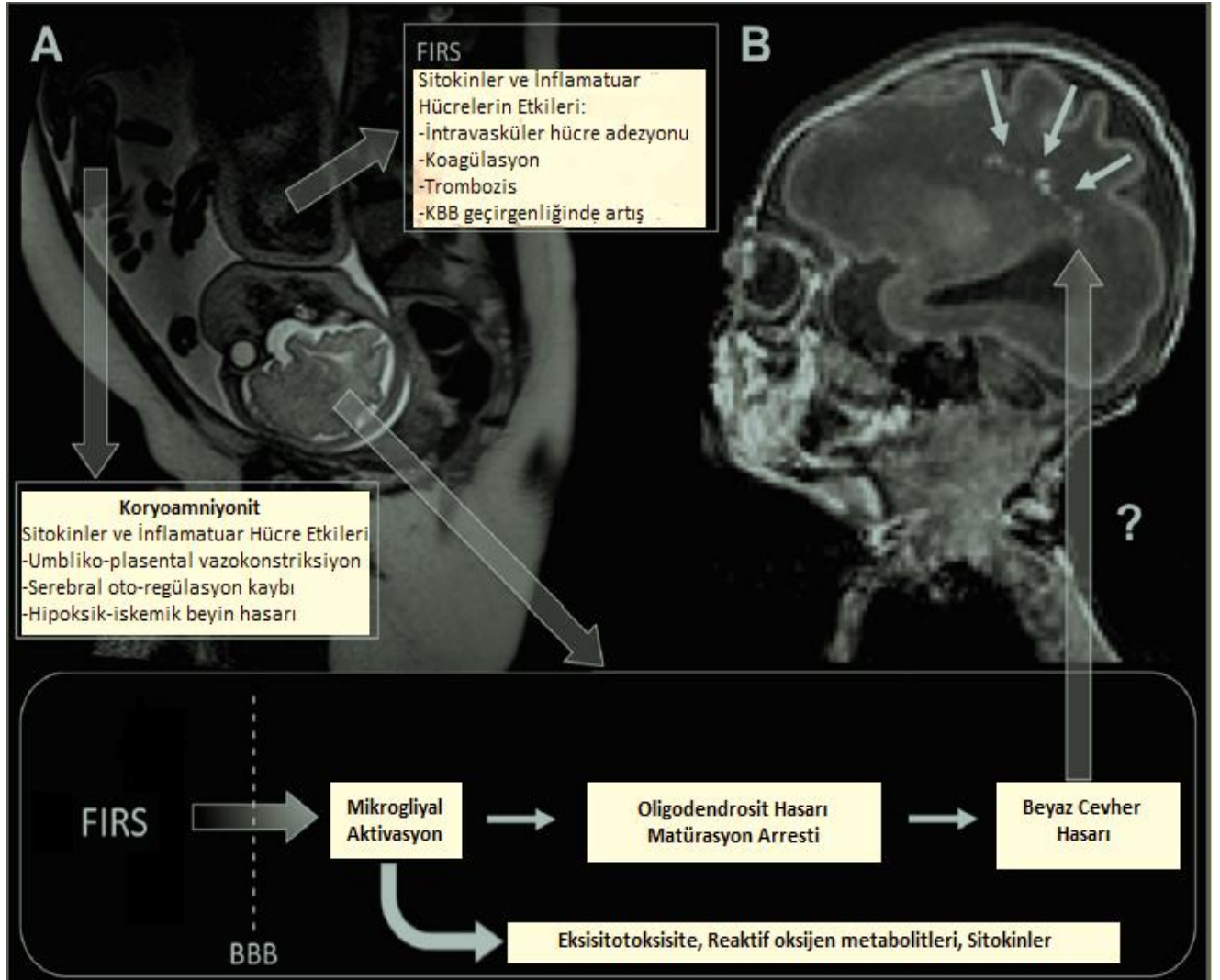
FIRS ile sonuçlanan intrauterin inflamasyonun, preterm doğum, intraventriküler hemoraji, beyaz cevher hasarı ve başta serebral palsi olmak üzere nörolojik sorunlara yol açtığı bilinmektedir [66]. Literatürde bu konsepti kanıtlayan çalışmalar mevcuttur [2]:

- Klinik ve histolojik olarak saptanmış olan koryoamniyonit, artmış serebral palsi riski ile ilişkilidir.
- Spontan preterm doğan fetüslerde intrauterin inflamasyonun beyaz cevher hasarı ile ilişkisi gösterilmiştir.
- Deneysel olarak yürütülen çalışmalarda da intrauterin enfeksiyon, beyaz cevher hasarına neden olmuştur.
- Fetal plazma ve amniyon sıvısında yüksek seviyedeki sitokinler fetüste intraventriküler hemoraji, beyaz cevher hasarı ve serebral palsi ile sonuçlanmıştır.
- Koryonik ve umbilikal kord inflamasyonu yani fetal vaskülit de serebral palsi ile ilişkili bulunmuştur.

Perinatal enfeksiyon ve serebral palsi gelişimi arasındaki ilişki hem hayvan modellerinde gösterilmiş hem de yapılan insan çalışmalarında tespit edilmiştir [67, 68]. Periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsi gelişiminde rol oynayan en önemli faktörlerden birisi olup, karakteristik bir dağılımı olan ve fokal periventriküler nekrozu takiben kistik formasyonla birlikte daha diffüz hale gelen beyaz cevher hasarı olarak tanımlanır [69]. Preterm infantta periventriküler beyaz cevher iskemiyeye karşı oldukça hassas olduğu gibi inflamasyon durumunda salgılanan sitokinlere karşı

da oldukça duyarlıdır. PVL etyolojisinde çok sayıda etmen bulunmaktadır fakat bu başlık altında FIRS'a bağlı oluşumu irdelenecektir.

FIRS nedeniyle oluşan inflamatuvar süreç ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımının beyin hasarını gerçekleştirme süreci şekilde özetlenmiştir [70] (Şekil-4).



**Şekil 4. FIRS gelişimi sonrası ortaya çıkan beyaz cevher hasarının olası oluşum mekanizmaları.**

FIRS, fetal inflamatuvar yanıt sendromu; BBB, kan beyin bariyeri. (A) Plasenta düzeyinde proinflamatuvar sitokinlerin salınımı umbliko-plasental vazokonstriksiyon ve fetüste buna bağlı gelişen serebral otoregülasyon kaybı ile birlikte hipoksik iskemik beyin hasarına neden olabilir. Fetüste, sistemik dolaşımda olan sitokinler kan beyin bariyerini aşarak oligodendrosit hasarına neden olur. Beyaz cevher hasarı, MRI'da T<sub>1</sub> ağırlıklı sagittal görüntüde izlenmektedir. (B) Bu görüntü ciddi beyaz cevher hasarının bir örneğidir. (Chau, V., et al., Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. Clin Perinatol, 2014. 41(1): p. 83-103. 'den alıntı yapılmıştır.)

Postmortem yapılan bir çalışmada enfeksiyona maruz kalan preterm infantlarla, enfeksiyona maruz kalmamış olan preterm infantların beyin salgıları karşılaştırıldığında, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 seviyelerinin enfeksiyonu olan grupta daha yüksek olduğu görülmüştür ve bu durum da Şekil-4'te özetlenen mekanizmayı destekler niteliktedir [71]. Hayvan modellerinde de FIRS nedeniyle lokal olarak üretilen ve sistemik dolaşıma geçen sitokinlerin beyin damarlarındaki sıkı bağlantı yapılarına zarar verdiği ve bunun sonucunda sitotoksik proteinlere geçirgenliğin arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte TNF- $\alpha$ 'nın doğrudan oligodendrositleri ve oligodendrosit öncüllerini tahrip ettiği izlenmiştir [72]. Oligodendrosit hasarı ve apoptozisindeki artış myelinizasyonu da olumsuz yönde etkileyerek beyin gelişimini de bozmaktadır. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin artışı sadece oligodendrositler üzerinden beyaz cevher hasarı değil aynı zamanda myelinizasyonu da engelleyerek nöronal kayba neden olmaktadır [73]. Ek olarak kompansatuvar mikroglyal aktivasyon reaktif oksijen metabolitleri ve nitrik oksit metabolitlerinin salınımına neden olur, böylece beyaz cevher hasarına katkıda bulunur [74]. Bakteriemi durumunda sitokinlerin etkisiyle oluşabilen kardiyovasküler sistemin etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkan hipotansiyon ve hipoksemi serebral kan akımını etkileyerek serebral otoregülasyonun kaybına ve sonuç olarak santral sinir sistemi hasarına neden olacaktır [65]. İnflamasyon sürecinin dışında FIRS gelişen olgularda koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ile bazı damarların oklüzyonu ve sonuç olarak beyinde iskemi gelişimi de santral sinir sistemi hasarına katkıda bulunur [75]. Koryoamniyonit ve intraventriküler kanama [72] ilişkisini gösteren bazı çalışmalar bulunmakla birlikte literatürde bu konu üzerinde serebral palsy ve PVL ilişkisi kadar durulmamıştır. FIRS ve İVK arasındaki nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi ve aydınlatılması kapsamında daha çok çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Özetle, FIRS mevcudiyeti fetüste santral sinir sistemi hasarı yapma potansiyeline sahiptir ve özellikle de serebral palsy ve PVL ile FIRS arasında dolaylı bir ilişki saptanmıştır [70].

### 2.1.5. Üriner sistem üzerindeki etkileri

FIRS'ın gelişmekte olan fetal böbrek üzerindeki doğrudan etkisi konusunda bilgiler oldukça sınırlıdır. PPRM olgularında yapılan bir çalışmada amniyotik volüm ölçümünü takiben yapılan amniyosentez ile amniyon sıvısındaki inflamatuvar moleküllerin düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada FIRS olgularının oligohidroamniozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Amniyotik sıvı volümünün en önemli bölümünü fetal idrarın oluşturduğu düşünüldüğünde FIRS'ın renal fonksiyon üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu teorisi ortaya atılmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle meydana gelen dolaşım bozukluğuna bağlı olarak da fetal oligürinin geliştiği düşünülebilir [76]. Erişkinlerdeki SIRS tabosunda da oligüri ile ilgili benzer gözlemler elde edilmiştir [77].

Hayvan modellerinde de FIRS'ın renal sistem üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Preterm fetal koyunlarda intrauterin inflamasyon meydana getirildikten sonra böbrek inflamasyon öncesi ve sonrası nefron sayıları açısından karşılaştırılmıştır. İnflamasyona maruz kalan koyunlarda nefron sayılarında yaklaşık olarak %20 azalma gözlenmiştir [78]. Bu azalmanın hangi mekanizmayla gerçekleştiği net olarak saptanamamıştır. Koryoamniyonitin olası nefron sayısını azaltma potansiyeli bu fetüslerin erişkin dönemde hipertansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu riskini arttıracaktır [79].

Sonuç olarak FIRS tanısı alan fetüslerde sıklıkla oligohidroamniozis görülmektedir. Oligohidroamniozisin genel dolaşım bozukluğuna sekonder ya da primer olarak nefrotoksisiteye bağlı olup olmadığı konusu aydınlatılamamıştır. Bu konuyla ilgili analitik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### 2.1.6. Diğer sistemler üzerine etkileri

FIRS'ın endokrin sistem üzerindeki etkileri sınırlı sayıda çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda adrenal bez üzerinde TLR-9 (*tool-like receptor*) varlığı gösterilmiştir. TLR-9, hipotalamo-



hipofiz-adrenal aksta da rol almaktadır, ve bunun uyarımı halinde kortikosteron ve proinflamatuvar sitokinlerde artış gözlenmektedir. Farelerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda bakteriyel DNA mevcudiyetinde bu reseptörün uyarıldığı ve proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra steroidlerin de seviyesinin arttığı gözlenmiştir [80]. PPRM olgularından oluşan 51 gebeyi içeren bir çalışmada kordosentez ile fetal steroid düzeyi değerlendirilmiştir. Kordosentez ve doğum arasındaki sürenin kısalığı ile fetal steroid seviyelerinin yüksekliği arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada fetal IL-6 seviyesi yüksek olan gebelerde fetal steroid seviyeleri de yüksek seviyede bulunmuştur; bu sonuçlar inflamasyonun daha şiddetli olduğu olgularda endokrin stimülasyonun da daha kuvvetli olduğu ve steroid düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [81]. FIRS olgularında sıklıkla görülen preterm doğumun muhtemel nedenleri arasında endokrin aktivasyon da yer almaktadır. İntrauterin enflamasyon halinde artan sitokinler, immün ve endokrin sistemlerin yakın ilişkisi nedeniyle birbirini aktive etmektedir. Özellikle FIRS'ta seviyesi artan IL-1, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) düzeyini artırarak preterm doğumu indüklemektedir [82]. Fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada da prenatal dönemde IL-6 maruziyetinin erişkin dönemde hipotalamo-hipofiz-adrenal aksında regülasyonun bozulmasıyla hipertansiyon gelişmesine neden olduğu görülmüştür [83].

Antenatal inflamasyon ile nekrotizan enterokolit arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan sistematik bir derlemede ise 33 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve fetal inflamatuvar yanıtın mevcut olduğu koryoamniyonit vakalarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [84].

Fetal cilt, FIRS sürecinde hedef organlardan biri olarak rapor edilmiştir. Koryoamniyoniti olan fetüsler, olmayanlarla karşılaştırıldığında epidermisteki TLR-2 (*tool-like receptor-2*) ekspresyonunun dramatik olarak arttığı görülmektedir. Bu reseptörler üzerinden cilt mikroorganizmalarının varlığını fark etme yetisine sahiptir. FIRS'ın fetal ciltteki yansıması ise fetal dermatit olarak görülmektedir [85].

## 2.6. FIRS tanısının önemi

FIRS gelişen olgularda yukarıda detaylı olarak bahsedildiği üzere çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Örneğin, koryoamniyonit eşlik eden gebelikleri takiben bronkopulmoner displazinin (BPD) daha sık geliştiği bilinmektedir [46]. BPD gelişen hastalarda sürekli oksijen desteği gereksinimi, tedavinin hastaneden taburculuk gerçekleşse dahi ev ortamında devam etmek zorunda olması yüksek maliyetlere neden olmanın yanısıra hem bireyin hem de çevresinin yaşam kalitesini düşürmektedir. Hatta bu konuda yapılan bir çalışmada BPD gelişen infantların ailelerinde %44 bu hastalığa bağlı gelişen duygusal stres görülmüştür [86].

FIRS, yukarıda da bahsedildiği gibi çoklu organ disfonksiyonuna neden olarak fetal morbiditeyi ve mortaliteyi arttırmaktadır [9]. Doğum sonrası uzun süreli yoğun bakım ihtiyacına neden olmaktadır. Ayrıca serebral palsi ve BPD gibi postnatal tüm yaşamı etkileyen sekellerin tedavisi ve uzun yıllar devam edecek olan bakım masrafları da önemli bir sorun teşkil etmektedir. Örneğin 2003 yılında CDC (*Center for Disease Control*)’ de yer alan bir yayına göre serebral palsiye sahip bir bireyin yaşam boyu masrafı yaklaşık bir milyon dolar civarında hesaplanmıştır [87]. BPD’ ye bakacak olursak, yapılan bir çalışmada infantların sadece ilk hospitalizasyonlarındaki ortalama maliyet 1993 yılında 178.000\$ olarak hesaplanmıştır; ayrıca bu hastaların yüksek ihtimalle tekrar hospitalizasyon ihtiyaçlarının olacağı, evde oksijen tedavisinin gerekebileceği bunun da yüksek maliyetler gerektirebileceği gösterilmiştir [86].

Komplikasyonların tamamına bu kapsamda bakacak olursak, FIRS sonuçlarının bireysel ve toplumsal bazda maddi ve manevi olarak büyük bir yük getirdiğini görmekteyiz. Bu nedenle erken dönemde özellikle de antenatal dönemde FIRS tanısını koymak, gereken takibi ve tedaviyi yapmak postpartum morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanı sıra bakım maliyetlerini de düşürecektir.

## 2.7. FIRS tanısının elde edilmesi ile ilgili problemler

1998'de tanımlandığı ilk çalışmadan bu yana biyokimyasal FIRS tanısı çoğunlukla kordosentez ile antenatal dönemde fetal umbilikal kordtan alınan kanda IL-6 seviyesinin ölçülmesiyle elde edilmiştir. Histolojik tanısı ise doğum sonrası plasentanın incelenmesi ile koryoamniyonit ya da funisit tanısı konmasıyla sağlanmıştır.

FIRS olgusunun günlük pratikte kullanımı açısından antenatal dönemde tanı konması gerekmektedir. Doğumda alınan kord kanı, her ne kadar yenidoğanın takibinde kullanılabilse de doğumun zamanlaması ve gebeliğin takibi yönünden katkısı bulunmamaktadır. Benzer şekilde plasentanın patolojik incelemesi sonucu FIRS tanısı alan yenidoğanlarda da patolojik inceleme için doğum sonrası belli bir süre beklenmektedir ve tanının mevcut gebeliğe katkısı olamamaktadır. Literatüre baktığımızda ise gebelik sırasında tanı konmasını sağlayan yöntem kordosentezdir. Kordosentez annenin karın ön duvarından işleme uygun bir iğne ile girilerek ultrasonografi monitörizasyonu eşliğinde fetal kordondan kan örneği alınması işlemidir [88]. Kordosentezin invaziv bir işlem olmasından ötürü bazı komplikasyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında fetal kordonda hematoma oluşumu, fetomaternal hemoraji, fetal bradikardi, fetal ölüm, acil sezaryen gereksinimi, maternal sepsis, erken doğum eylemi, fetal ekstremiteler veya organ hasarı ve amniyon ile kordon enfeksiyonu gibi riskler yer almaktadır [88].

Kullanılan tanı yöntemlerine baktığımızda maliyeti düşük, uygulaması kolay olan, fetüse ve anneye zarar verme olasılığı düşük, mevcut gebelik takibine katkısı olan bir tanı yöntemi mevcut değildir ve bu özelliklere sahip olan bir yöntemin bulunması gereklidir. Birçok maddenin plasenta aracılığı ile geçişi bilinmekte olup [10], FIRS'da da fetal kanda yükselen belirteçlerin belli miktarda plasenta aracılığı ile maternal kanda da yükseleceği düşünülmüştür. Böylece maternal serum örneği değerlendirilerek FIRS tanısına ulaşılabilmesi mümkün olabilecektir. Bu nedenle, anneden alınan kan örneği ile FIRS tanısı elde edilmesini sağlayan fetal belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi bu tezin temel amaçlarından birini oluşturmaktadır.

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın yeri ve zamanı**

Bu araştırma Kasım 2013 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde yürütüldü. Çalışma süresince vaka grubu olan hastaların riskli gebelik kapsamında, risk faktörü olmayan gebelerin de normal rutin gebelik takibi kapsamında yer alması nedeniyle Perinatoloji Bilim Dalı ve Genel Poliklinik alt birimleri birlikte araştırmanın yerini oluşturdu.

#### **3.2. Araştırmanın yöntemi**

Bu çalışma iki basamaklı olarak tasarlanmıştır. İlk basamağında fetal ve maternal serum belirteçlerinin karşılaştırıldığı metodolojik bir çalışma yapılmıştır. İlk basamağın hedefi maternal serum belirteçlerinin FIRS tanısının elde edilmesinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir. İkinci basamağında ise fetal kord kanındaki belirteçlerin yenidoğanın morbidite ve mortalite ilişkisinin değerlendirildiği prospektif ve analitik bir çalışma gerçekleştirilmiştir.

#### **3.3. Hasta seçimi**

Hasta grubu FIRS gelişme potansiyeli olan perinatoloji bölümü tarafından izlenen hastalar arasından seçilmiştir. Hastaları risk faktörlerine göre grupladığımızda ana başlıklar aşağıdaki gibidir:

✓ PPROM (Preterm Prematür Membranların Ruptürü): Gebeliğin 37. haftasından önce doğum eylemi başlamaksızın membranların bütünlüğünü kaybederek rüptüre olması durumudur. Tüm gebeliklerin %3'ünde görülür. Preterm doğumların ise 1/3'üne eşlik eder [89].

✓ Preterm eylem: Gebeliğin 37. Haftasından önce hastanın düzenli şekilde gelen ağrularına servikal değişikliklerin eşlik etmesidir. Doğum gerçekleştiğinde preterm doğum olarak adlandırılır [90].

✓ IUGR (İntra Uterin Gelişme Geriliği): Fetüsün tahmini ağırlığının %10 persentil altında olması ve buna konstitüsyonel olarak düşük ağırlıkta olmadığını gösteren uteroplasental yetmezlik bulgularının eşlik ettiği durumlardır [91].

✓ Preeklampsi ve eklampsi: Preeklampsi gebeliğin ikinci yarısında önceden normotansif olduğu bilinen bir hastanın yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ya da uç organ disfonksiyonu gelişmesi durumu olarak tanımlanır. Eklampsi ise, preeklampsisi olan hastanın yeni başlangıçlı, başka bir nedenle açıklanamayan jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmesi ya da koma haline girmesi olarak tanımlanır [92].

Yukarda bahsedilen risk gruplarından birinde olan, Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde takip edilen ya da gebelik izlemi sırasında üçüncü basamak sağlık hizmeti verilmesi sebebiyle merkezimize yönlendirilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın gerçekleştirildiği süre içerisinde bu tanımlar ile merkezimize başvuran 51 hasta vaka grubuna dahil edildi. 17 hastadan yeterli fetal kord kanı alınmadığı için araştırmaya dahil edilmedi.

### **3.4. Kontrol grubu**

Gebelik takibinde herhangi bir problemi olmayan ve term doğum yapan hastalar alınmıştır. Bu gruptaki hastaların antenatal tarama testleri normal sınırlar içerisinde yer almaktadır; herhangi bir test sonucuna göre yüksek risk grubuna dahil edilmiş olan hastalar bu gruba alınmamıştır. Kontrol grubundaki hastalar; vaka grubundaki hastalarla yaş, gravida, parite, düşük sayısı, postpartum bebek ölüm sayısı açısından benzer özellikte olacak şekilde seçilen 47 hastadan oluşturuldu.

### **3.5. Çalışmaya alınma (dahil olma) kriterleri:**

✓ Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesine FIRS kapsamında (PPROM, preterm eylem, IUGR, preeklampsi ve eklampsi) başvuran hastalar çalışmaya dahil edileceklerdir. Kontrol grubu olarak term, antenatal takibinde sorun olmayan gebeler alınacaktır.

- ✓ Tekiz gebelik olması
- ✓ Hasta grubu olarak gestasyonel haftası 22 haftadan büyük ya da doğum ağırlığı 500gr'dan fazla olan preterm doğumlar olması
- ✓ Kontrol grubu olarak term gebelik olması
- ✓ Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması

### **3.6. Çalışmaya alınmama (dahil olmama) kriterleri**

- ✓ Çoğul gebelik olması
- ✓ Bilinen fetal anomali olması
- ✓ Annede romatolojik hastalık bulunması
- ✓ Annede enfeksiyon bulgularının olması
- ✓ Anneden sistemik dahili bir hastalık olması
- ✓ Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- ✓ Maternal travma nedeniyle meydana gelmiş olan preterm eylem olması
- ✓ Medikal nedenli terminasyon ile gebeliğin preterm olarak sonlandırılması
- ✓ Gebelik süresince intrauterin olarak invaziv (koryon villüs örnekleme, amniyosentez, kordosentez, fetal cilt biyopsisi, vb.) bir işlem yapılması

### **3.7. Araştırmaya dahil edilen hastaların gebelik takibi ve doğum şekli**

Çalışmaya kabul edilen hastaların gebelik takibi, izlemi ve bu süreçte meydana gelebilecek komplikasyonların yönetimi modern tıp literatürü ışığında kabul edilmiş yönetim kılavuzlarına uygun şekilde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesi'nde gerçekleştirilecektir. PPRM, preterm eylem, preeklampsi ve IUGR tanılı hastaların izlemleri bu durumlara özel olarak hazırlanmış kılavuzlara uygun şekilde ultrasonografi, kalp atımı monitörizasyonu, biyofizik profil değerlendirilmesi, gerekli kan ve idrar tetkiklerinin yapılması şeklinde, rutin işleyişe uygun halde devam etmiştir. Hastaların takibinin hospitalize edilerek ya da ayaktan yapılması durumu da yine altta yatan patolojinin uygulama kılavuzlarına uygun biçimde gerçekleştirilmiş olup çalışma kapsamında uygulamada değişiklik yapılmamıştır.

Doğum şekli obstetrik endikasyonlara bağlı olarak belirlenmiştir. Çalışma nedeniyle protokollerde spontan vajinal doğum ya da sezaryen tercihi kapsamında seçim yanlılığına yer verilmemiştir. Doğum sonrası, intraventriküler kanama (grade 3 ve 4), nekrotizan enterokolit, periventriküler lökomalazi, bronkopulmpner displazi, kronik akciğer hastalığı, neonatal ölüm komplikasyonlarından bir ya da daha fazlasına sahip olan yenidoğanlar ciddi neonatal morbiditeye sahip olarak kabul edilmiştir.

### **3.8. Araştırmanın örnekleme**

Literatürdeki diğer çalışmalarda hasta ve kontrol gruplarında IL-6 dağılımları normal dağılım göstermediğinden ve değerler “median-dağılım aralığı” olarak verildiğinden “ortalama±standart sapma” farkına dayalı olarak örneklem hesabı yapılamadı. Bu nedenle prospektif kohort çalışmalarının risk oranı hesabı kullanılarak araştırmanın örneklem hesabı yapıldı. Literatürde yapılmış olan ilk çalışmalardan biri olan Gomez ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada FIRS grubunda toplam ağır neonatal morbidite oranı %77,8 iken FIRS olmayan grupta %29,7 olarak bulunmuştur [1]. Bu çalışmadan yola çıkarak yapılan araştırma

örneklemimizi belirleme kapsamında, güven aralığı  $(1-\alpha)$  0,95 ve çalışmanın gücü  $(1-\beta)$  0,80 olarak kabul edildiğinde “Kelsey” örneklem büyüklüğü hesaplama metoduna göre her iki gruptan da en az 17’şer hasta alınması çalışmanın başında planlandı.

### **3.9. Kan örneklerinin alınması**

Doğumda (sezaryen veya vajinal yolla) bebeğin çıkmasını takiben kordon klemplendikten ve kesildikten sonra kordondan mor kapaklı K2-EDTA tüpüne 3 ml ve 2 adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne 10 ml kan alınmıştır. Kan örneklerinin bebeğin doğumundan sonra kordon klemplenmesini takiben alınması nedeniyle fetüs invaziv bir işleme maruz kalmamıştır. Doğumu takiben koryoamniyonit ve funisit şüphesi olan ve de preterm etyolojisi saptanması amaçlanan tüm hastaların plasenta materyalleri rutin pratiğimizde de yapıldığı üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji bölümüne incelenmek üzere gönderilmiştir. Anneden de mor kapaklı K2-EDTA tüpüne 3 ml ve 2 adet kırmızı kapaklı biyokimya tüpüne 10 ml kan alınmıştır.

### **3.10. Kan örneklerin çalışılması**

Karşılaştırma için kullanılmış olan belirteçler (hem anne hem bebekte):

- ✓ Sedimentasyon hızı (ESR)
- ✓ Lökosit sayısı (TLS)
- ✓ Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL)
- ✓ Polimorf nükleer lökosit sayısının toplam lökosit sayısına oranı (PMNL/TLS)
- ✓ C-Reaktif Protein (CRP)



- ✓ Prokalsitonin (PCT)
- ✓ İnterlökin-6 (IL-6)
- ✓ İnterlökin-8 (IL-8)
- ✓ Tümör nekroze edici faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )
- ✓ İnterlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )
- ✓ Matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8)

TLS ve ESR tayini için kan örnekleri K2-EDTA'lı tüpe alındı ve 1 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılarak çalışıldı. Diğer testler için kan örnekleri sarı kapaklı biyokimya tüplerine alındı ve -80 °C' de muhafaza edildi. Örneklerin tamamlanmasını takiben kan örnekleri toplu olarak çalışıldı.

Tam kanda TLS Beckman Coulter CBC cihazında sayıldı. Sedimentasyon TEST-1 cihazında kinetik ölçümle saptandı. Serum prokalsitonin düzeyleri KRYPTOR Brahms cihazında TRACE metodu ile ölçüldü. Serum CRP konsantrasyonları nefelometrik metotla Beckman IMMAGE cihazında çalışıldı. Serum IL-6 düzeyleri Beckman DXI-800 cihazında kemiluminesans yöntemi ile ölçüldü. Diğer testler ELISA yöntemi ile çalışıldı. Testlerin tümü kordon kanında ve maternal kanda eş zamanlı olarak çalışıldı.

### **3.11. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle ("Kolmogorov-Smirnov testi") incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık, en küçük ve en büyük değerler; normal dağılan değişkenler için ise ortalama±standart deviasyon değerleri kullanılarak verildi. İnflamatuar belirteçler normal dağılım göstermediği için bu parametreler gruplar arasında "Mann Whitney-U" ile karşılaştırıldı. Kötü

olumsuz neonatal sonuçların, inflamatuvar belirteçlerle öngörülmesinde tanısal karar verdirici özellikler “ROC (Receiver Operating Characteristics)” eğrisi analizi ile incelendi. Eğri altında kalan alanların değerlendirilmesinde tip-1 hata düzeyi %5 sınır değeri alınarak bu değerin altında olan durumların istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varıldı. Ciddi fetal morbidite mevcudiyetinin (var/yok) tek değişkenli analizlerle incelenmesi sırasında “Ki-kare” ve “Mann Whitney-U” testleri kullanıldı. Çok değişkenli analizde, univariate analizler ile belirlenen olası faktörler kullanılarak neonatal sonuçları öngörmedeki bağımsız değişkenler backward ve forward seçim yöntemleri ile “binary lojistik regresyon” analizi kullanılarak incelendi. Regresyon modelinde model uyumunu test etmek için “Hosmer-Lemeshow Testi” kullanıldı. Neonatal sonuçlar üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar da ek olarak seçildi. Model uyumu varsayımları rezidüel analizleri kullanılarak değerlendirildi. Tip-1 hata düzeyi olarak kabul edilen %5’in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

### **3.12. Araştırma Bütçesi**

Çalışmanın bütçesi kan örneklerinin çalışılacağı kit masrafları ve kırtasiye masraflarından oluşmaktadır. Seçilen belirteçlerin çalışılabilmesi hususunda Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine başvurulmuştur ve kit masrafları buradan alınan destek (Proje kodu: 014 D08 101 003-693) ile karşılanmıştır. Bilgilerin girileceği veri tabanı zaten mevcut olduğundan bu kapsamda da ek bir maliyet olmamıştır.

Araştırma dahilinde hastaların obstetrik değerlendirilmeleri, fetal monitörizasyon, rutin gebelik takibi açısından rutinin dışına çıkılmadığından ek bir maliyet olmamıştır.

### **3.13. Gerekli izinler**

Araştırmanın geliştirilebilmesi için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16969557-1085 sayılı izin alınmıştır. Katılımcılara çalışmayla ilgili bilgi verilmiş olup aydınlatılmış onamları alınmıştır.

#### 4. BULGULAR

Toplamda 98 gebe araştırmaya dahil edildi. Bu hastalardan 51'i çeşitli gebelik komplikasyonları nedeniyle preterm olarak doğurtulan ve FIRS gelişme olasılığının bulunduğu risk faktörlerini taşıyan hastalardan seçilmişti. 47 hasta ise gebelik izlemi tamamen normal olan herhangi bir risk faktörü bulunmayan gebeler arasından seçilmişti. Bu hastaların temel karakteristik özellikleri ve bu özelliklerin benzer olduğu Tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen hastaların doğum esnasındaki gebelik haftaları ise Tablo-2'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Araştırmaya katılan hastaların özellikleri** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)

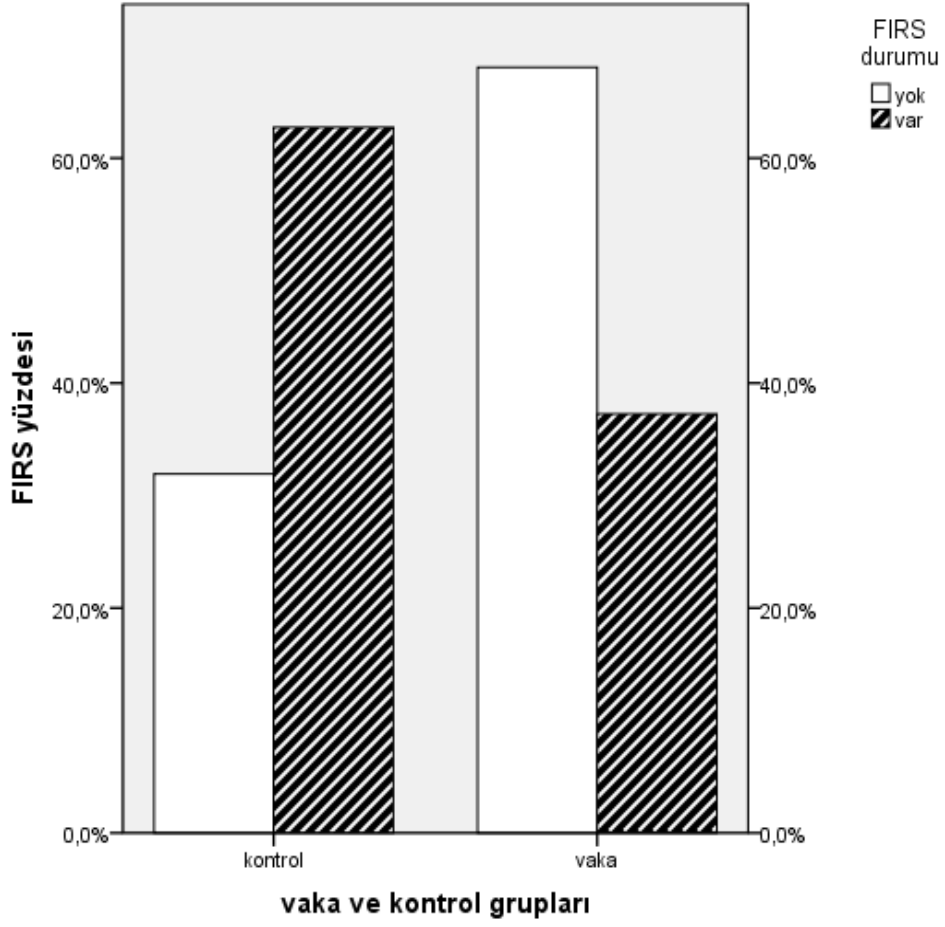
	<b>Vaka Grubu (n=51)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=47)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	28,2±5,3	29,5±5,7	0,24
<b>Gravida sayısı</b>	2 (2)	2 (2)	0,07
<b>Parite sayısı</b>	1 (2)	1 (1)	0,07
<b>Abort sayısı</b>	0 (0)	0 (0)	0,47
<b>Pospartum kayıp sayısı</b>	0 (0)	0 (0)	0,13
<b>Yaşayan sayısı</b>	1 (1)	0 (1)	0,06

*Yaş değerleri ortalama±standart sapma ile tanımlanmış ve Student's t testi ile karşılaştırılmıştır, diğer değişkenlerin değerleri ise medyan (eyrekler arası aralık) şeklinde belirtilmiş ve Mann Whitney-U ile karşılaştırılmıştır.*

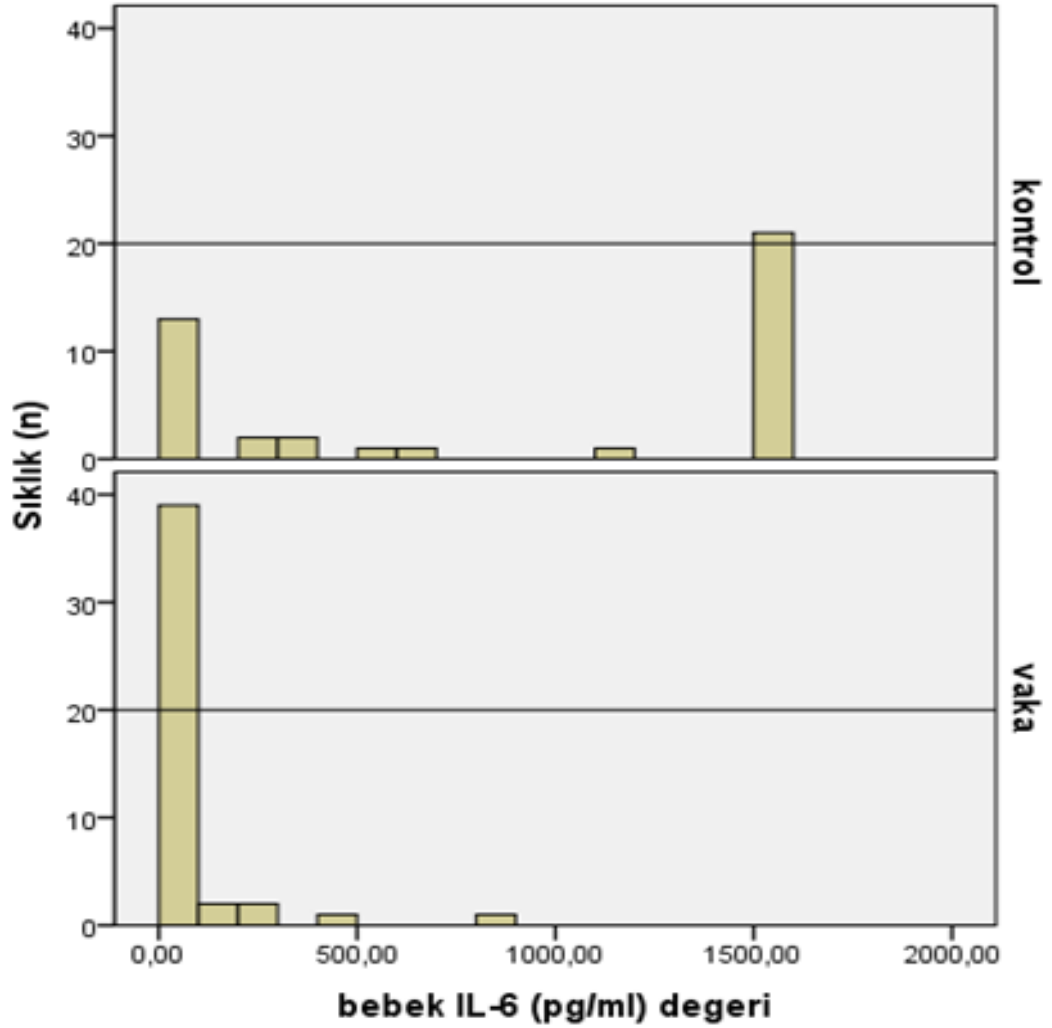
**Tablo 2. Araştırmaya dahil edilen hastaların doğum anındaki gebelik haftasına göre dağılımı** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)

<b>Gebelik haftası (Grup)</b>	<b>n (sayı)</b>	<b>% (yüzde)</b>
≤ 27	4	4,1
28-31	21	21,4
32-33	10	10,2
34-36	16	16,3
≥ 37	47	48,0
<b>Toplam</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

FIRS tanısı literatürde kabul gördüğü üzere fetal kord kanında IL-6 seviyesinin 11pg/ml üzerinde olması şeklinde koyulduğunda toplamda 51 FIRS tanısı olduğu görülmektedir. Vaka grubundaki hastaların %37,3'ü (19/51); kontrol grubundaki hastaların ise %68,1'i (32/47) sadece IL-6 seviyesi göz önünde bulundurulduğunda FIRS tanısı almıştır (Grafik-1). Fetal kordon kanındaki IL-6 seviyelerinin dağılımına baktığımızda ise 1500 pg/ml üzerindeki değerlerin kontrol grubundaki hastalarda daha sık olduğu görülmektedir (Grafik-2).



**Grafik 1. Araştırmaya alınan hasta gruplarında FIRS tanısının dağılımı** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) FIRS: Fetal inflamatuvar yanıt sendromu.



**Grafik 2. Araştırmaya alınan hasta gruplarında fetal kord IL-6 düzeyinin dağılımı** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-6: İnterlökin-6.

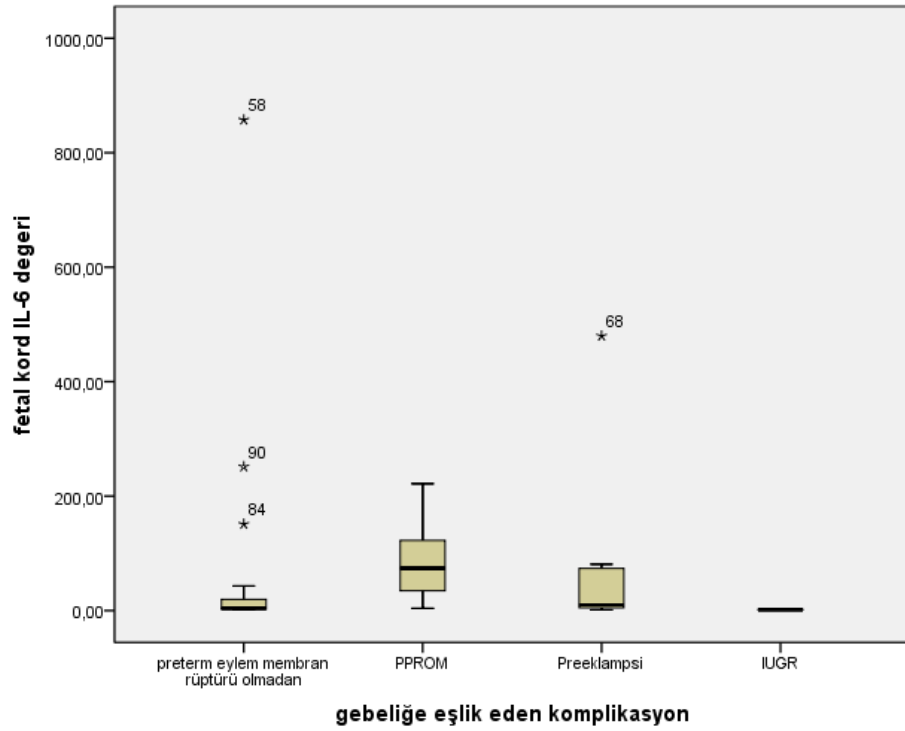
Vaka grubundaki hastaları gebeliğe eşlik eden komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde dağılımın aşağıdaki gibi olduğunu görmekteyiz (bakınız tablo-3). Bu alt grupların fetal kord kanındaki IL-6 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,024$ ). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında PPRM grubunun IL-6 değerlerinin diğer alt gruplardan daha yüksek olduğu görülmektedir (MWU;  $p=0,015$ ).

**Tablo 3. Araştırmaya katılan vaka grubundaki hastaların gebeliğe eşlik eden komplikasyonlar yönünden dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

Gebelik Komplikasyonları	Sıklık	Yüzde (%)	FIRS tanısı alma durumu (%)	IL-6 düzeyi (pg/ml)
Preterm eylem	30	58,8	30	4,07 (21,5)
PPROM	9	17,6	67	74,1 (149,7)
Preeklampsi	10	19,6	40	10,1 (74,2)
IUGR	2	3,9	0	1,5 (-)
<b>Toplam</b>	51	100		

*PPROM: Preterm prematür membranların rüptürü; IUGR: İntrauterin gelişme geriliği. IL-6 seviyeleri normal dağılıma uygunluk göstermediğinden medyan ve çeyrekler arası aralık ile değerlendirme sonuçları verilmiştir.*





**Grafik 3. Vaka grubundaki hastalarda gebeliğe eşlik eden komplikasyon alt tipine göre fetal kord IL-6 düzeyinin dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-6: İnterlökin-6 (pg/mL).**

Vaka ve kontrol grubundaki hastaların maternal kan ve fetal kordon kanındaki ölçümü yapılmış olan FIRS belirteçleri ve hemoglobin, hematokrit, platelet değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4'te özetlenmiştir. Fetal kordon kanında yapılan ölçümlerde kontrol grubunda TLS, PMNL, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 ve IL-8 seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4).

**Tablo 4. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların fetal kord kanı değerlerinin karşılaştırması (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

Fetal kord kanında yapılan ölçümler	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Medyan	% 25-% 75	Medyan	% 25-% 75	
<b>Hemoglobin seviyesi</b> (gr/dL)	15,8	14,2-17,9	15,4	14,7-15,8	0,376
<b>Hematokrit değeri (%)</b>	47,1	42,1-54,2	47,0	44,7-48,3	0,391
<b>Toplam lökosit sayısı</b> (TLS) ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	9,8	7,1-14,2	13,4	11,6-16,8	0,001*
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL)</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	5,15	2,00-8,60	7,30	5,90-9,30	0,010*
<b>PMNL/TLS</b>	0,53	0,29-0,65	0,57	0,50-,63	0,131
<b>Platelet sayısı</b> ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	212,0	171,0-257,0	246,0	220,0-273,0	0,026*
<b>Sedimentasyon değeri</b> (mm/saat)	2,0	2,0-2,0	2,0	2,0-2,0	0,999
<b>CRP seviyesi</b> (mg/dL)	0,1505	0,10-0,231	0,1180	0,0570-0,1510	0,63
<b>Prokalsitonin seviyesi</b> (ng/ml)	0,2730	0,1133-0,4055	0,1330	0,1090-0,1520	0,004*
<b>IL-6 seviyesi</b> (pg/mL)	4,84	2,28-43,03	1575,00	37,63-1575,00	<0,001*
<b>IL-1 seviyesi</b> (pg/mL)	2,69	1,46-4,54	18,37	3,25-133,26	0,020*
<b>IL-8 seviyesi</b> (pg/mL)	119,09	18,35-749,72	520,56	97,13-837,32	<0,001*
<b>MMP-8 seviyesi</b> (pg/mL)	607,11	395,47-1279,50	1027,40	568,36-1353,30	0,094
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi</b> (pg/mL)	4,40	2,82-6,60	8,67	3,90-15,16	0,001*

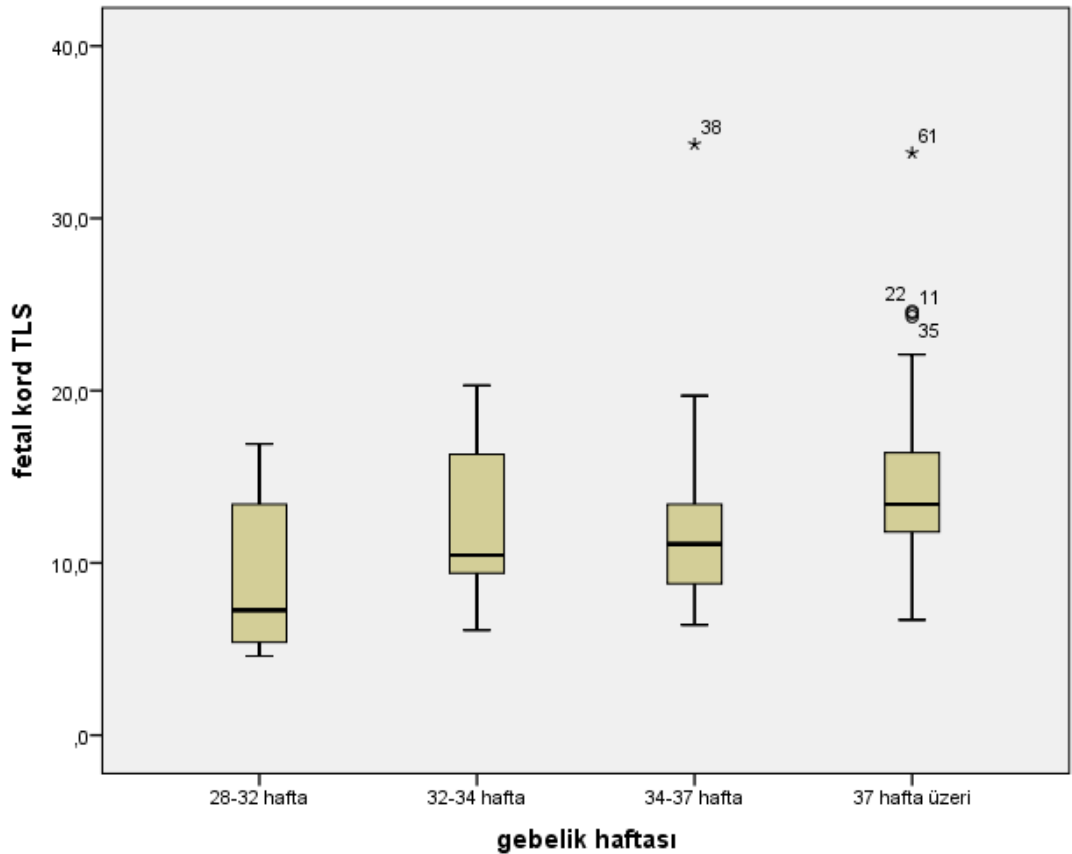
*Fetal kord kanında yapılan ölçümler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden medyan, 25. ve 75. çeyrekler ile değerlendirme sonuçları verilmiştir. Tüm karşılaştırmalar Mann-Whitney-U test ile gerçekleştirilmiştir. \*p<0,05 olan değerler istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.*

**Tablo 5. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların maternal kan değerlerinin karşılaştırılması** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)

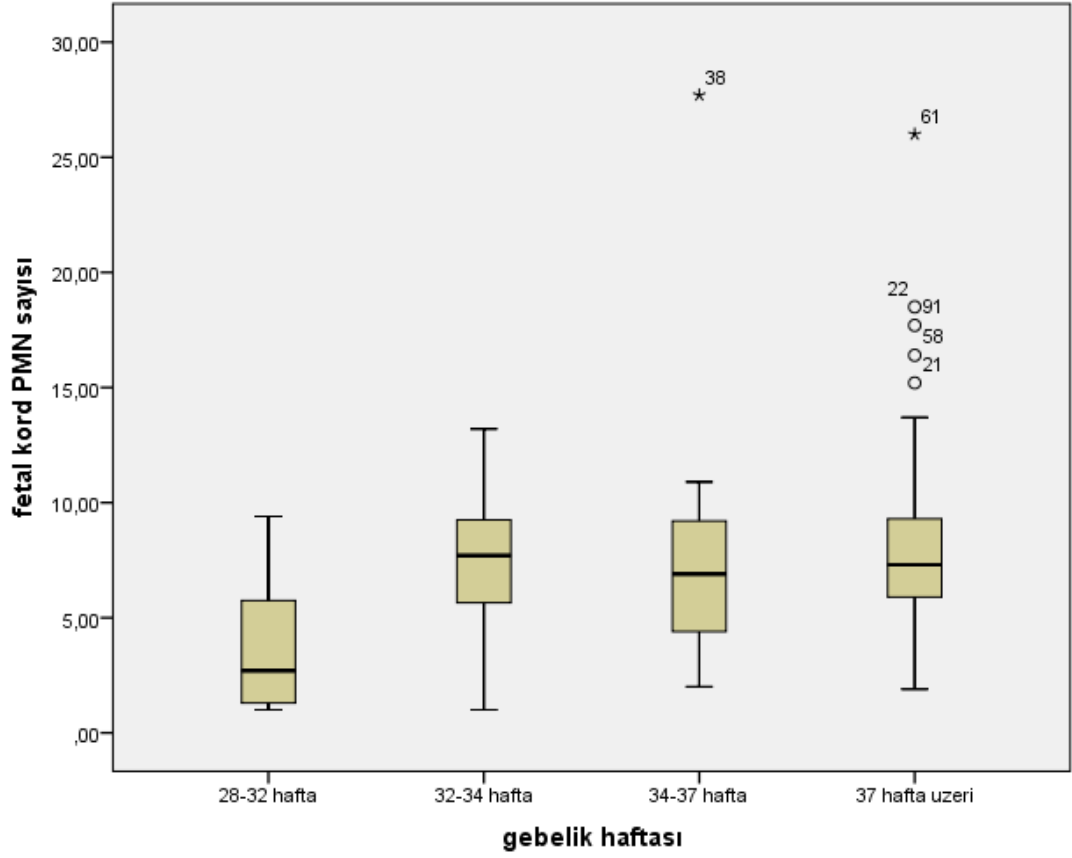
Maternal kanda yapılan ölçümler	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Medyan	% 25-% 75	Medyan	% 25-% 75	
<b>Hemogloblin seviyesi</b> (gr/dL)	10,9	9,5-11,9	12,5	11,3-12,9	<0,001*
<b>Hematokrit değeri (%)</b>	33,1	28,8-35,5	36,8	33,7-38,8	<0,001*
<b>Toplam lökosit sayısı(TLS) (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	12,8	10,1-15,4	12,0	9,6-14,5	0,325
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL) (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	9,7	7,2-12,9	9,20	7,40-12,10	0,851
<b>PMNL/TLS</b>	0,79	0,68-0,86	0,79	0,75-0,85	0,646
<b>Platelet sayısı (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	215	174-247	200	172-250	0,752
<b>Sedimentasyon değeri</b> (mm/saat)	19,5	11-27	26,5	18,5-35	0,020
<b>CRP seviyesi (mg/dL)</b>	1,02	0,38-1,03	0,85	0,57-1,20	0,378
<b>Prokalsitonin seviyesi</b> (ng/ml)	0,09	0,06-0,26	0,06	0,50-0,09	0,069
<b>IL-6 seviyesi (pg/mL)</b>	32,13	10,09-63,96	274,37	28,7-1575,00	<0,001*
<b>IL-1 seviyesi (pg/mL)</b>	2,80	1,91-4,38	8,26	3,58-29,93	<0,001*
<b>IL-8 seviyesi (pg/mL)</b>	23,4	6,46-293,36	520,56	179-709,4	<0,001*
<b>MMP-8 seviyesi (pg/mL)</b>	153,71	66,53-693,49	383,54	312,0-520,67	0,201
<b>TNF-α seviyesi (pg/mL)</b>	3,08	1,55-6,07	4,84	1,96-8,02	0,072

*Fetal kord kanında yapılan ölçümler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden medyan, 25. ve 75. çeyrekler ile tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Tüm karşılaştırmalar Mann-Whitney-U test ile gerçekleştirilmiştir. \*p<0,05 olan değerler istatistiki açıdan anlamlı kabul edilmiştir.*

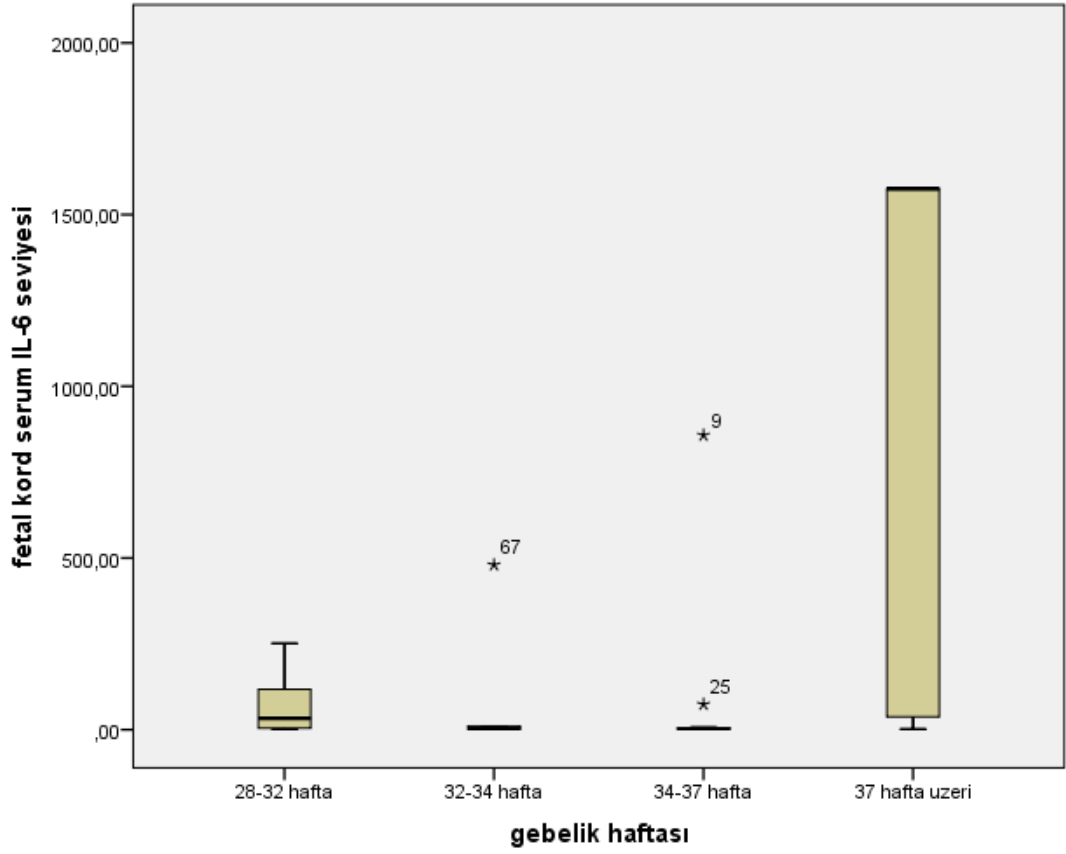
Fetal kord kanı serum ölçümlerinde kontrol grubunda daha yüksek saptanan TLS, PMNL, IL-6, IL-1, IL-8 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin gebelik haftasına göre değişimleri incelenmiştir, trend analizi ile değerlendirildiğinde gebelik haftası arttıkça bu belirteçlerin seviyelerinde artış olduğu görülmektedir (bakınız Grafik 4,5,6,7,8). (Jonckheere-Terpstra trend analiz testi; TLS, PMNL, IL-6, IL-1, IL-8 ve TNF- $\alpha$  için sırasıyla p değerleri < 0,001; < 0,001; 0,029; < 0,001; 0,028 ve 0,003 olarak hesaplanmıştır.) Bu değerlendirme yapılırken gebelik haftası ve belirteçlerin değişimi arasındaki ilişkinin daha optimal incelenebilmesi için ciddi fetal komplikasyonu olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Prokalsitonin, CRP ve PMNL/TLS oranında ise gebelik haftası ve belirteçler arasında yapılan trend analizinde anlamlı sonuç elde edilmemiştir (J-T; p değerleri sırasıyla 0,313; 0,299; 0,179).



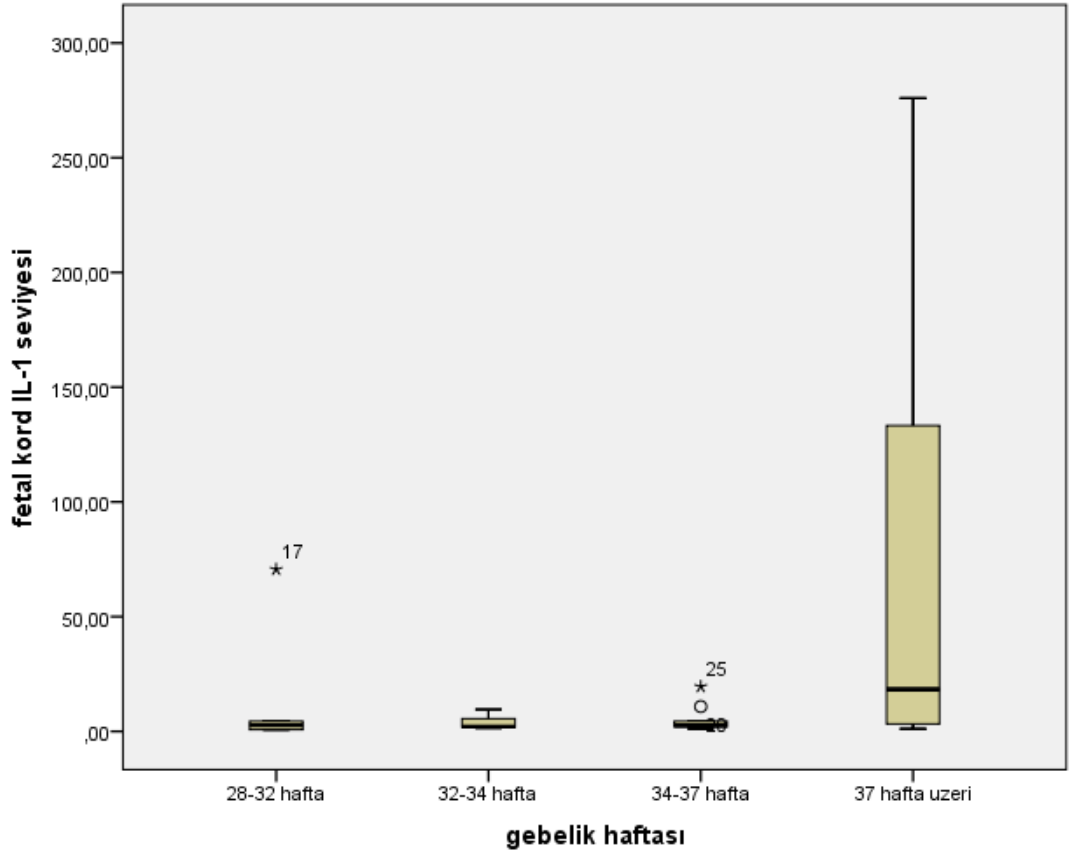
**Grafik 4. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı toplam lökosit sayımının gebelik haftasına göre dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) TLS: Toplam Lökosit Sayımı ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )**



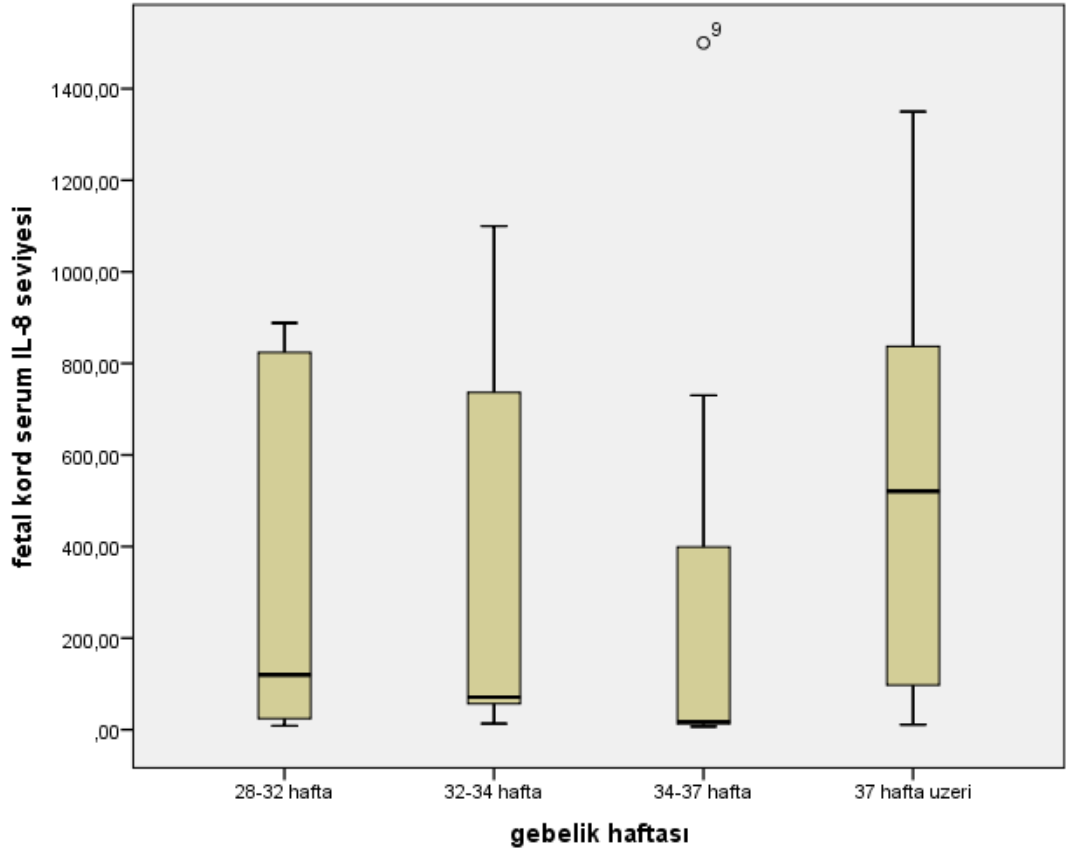
**Grafik 5. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı polimorf nükleer lökosit sayısının gebelik haftasına göre dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**  
 PMN: Polimorf Nükleer Lökosit Sayısı (x10<sup>3</sup>/μL)



**Grafik 6. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı serum IL-6 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-6: İnterlökin-6 (pg/mL).**

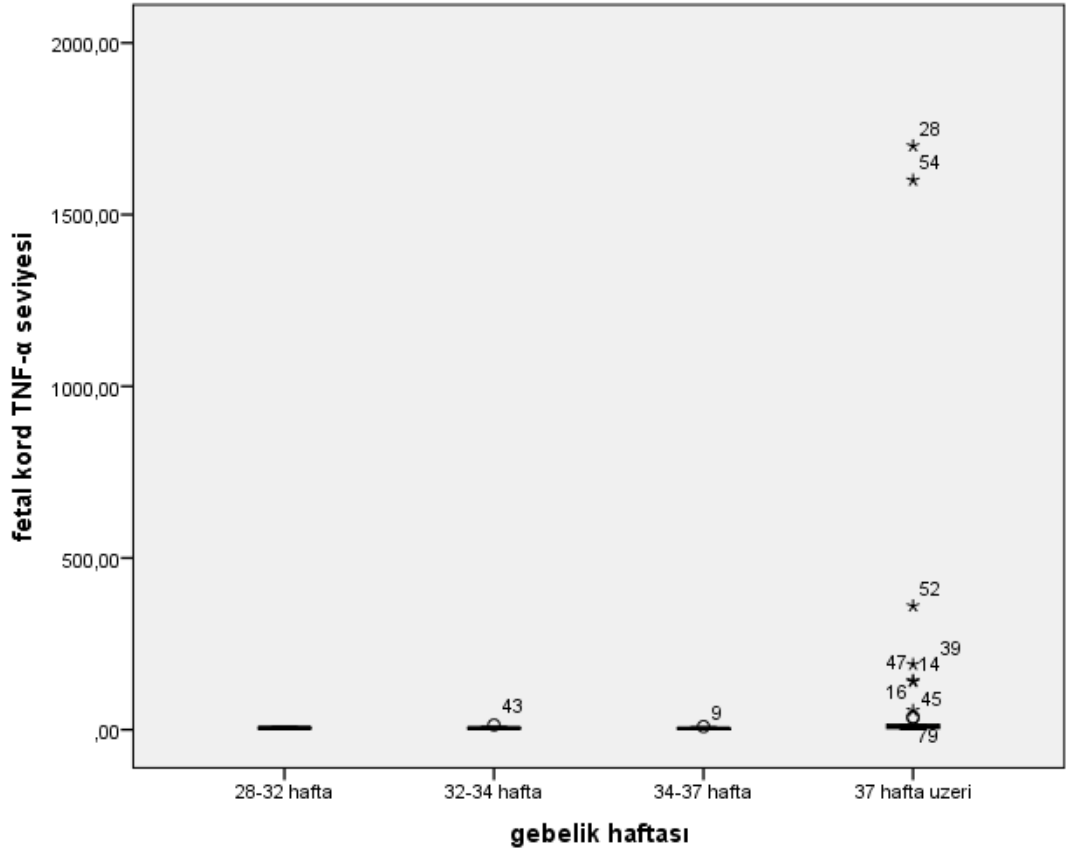


**Grafik 7. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord serum IL-1 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-1: İnterlökin-1 (pg/mL).**



**Grafik 8. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord kanı serum IL-8 seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-8: İnterlökin-8 (pg/mL).**





**Grafik 9. Ciddi neonatal komplikasyon görülmeyen grupta fetal kord serum TNF- $\alpha$  seviyesinin gebelik haftasına göre dağılımı** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) TNF- $\alpha$ : Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (pg/mL).

Araştırmaya dahil edilen her iki hasta grubu da sezaryen sıklığı açısından değerlendirilmiştir (bakınız Tablo-6). Her iki grupta da sezaryen sıklıkları benzerdir ( $\chi^2=0,206$ ;  $p=0,65$ ). Fetal kord serumu düzeyleri değerlendirildiğinde vaka ve kontrol gruplarının her ikisinde de doğum şekline göre gruplar arasında fark saptanmamıştır (bakınız Tablo-6). Maternal serum düzeylerinde ise tam kan sayımı değişkenlerinde ve vaka grubu IL-1 düzeyinde fark saptanmıştır (bakınız Tablo-6).

**Tablo 6. Hastaların doğum şekilleri ve doğum şekline göre fetal kord serum FIRS belirteçleri durumu (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

	Vaka Grubu			Kontrol Grubu		
	C/S	V/D	p	C/S	V/D	p
<b>Doğum Şekli Sıklığı (%)</b>	82,4	17,6	-	78,3	21,7	-
<b>Hemoglobin seviyesi (gr/dL)</b>	15,6 (14-17,5)	16,8 (14,9-18)	0,367	15,4 (14,8-15,7)	15,3 (14,7-16,1) 46,6	0,785
<b>Hematokrit değeri (%)</b>	49 (46,1-52,9)	49,3 (46-53,9)	0,380	47 (45,1-47,9)	46,6 (43,9-48,3)	0,990
<b>Toplam lökosit sayısı (TLS) (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	9,7 (7-14,2)	12,5 (9,8-12,9)	0,299	13,0 (12,0-15,8)	15,5 (10,6-19,8)	0,336
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL) (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	4,8 (1,8-8,6)	7,70 (4,50-14,6)	0,138	7,1 (5,9-8,8)	8,3 (5,7-10,8)	0,413
<b>PMNL/TLS</b>	0,49 (0,29-0,63)	0,61 (0,51-0,68)	0,239	0,57 (0,5-0,63)	0,57 (0,5-0,6)	0,795
<b>Platelet sayısı (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	208 (171-256)	236 (190-260)	0,341	246 (220-265)	253 (220-284)	0,775
<b>Sedimentasyon değeri (mm/saat)</b>	2 (2-2)	2 (2-2)	0,999	2 (2-2)	2 (2-2)	0,999
<b>CRP seviyesi (mg/dL)</b>	0,14 (0,09-0,21)	0,19 (0,14-0,51)	0,160	0,131 (0,08-0,15)	0,104 (0,01-0,11)	0,113
<b>Prokalsitonin seviyesi (ng/ml)</b>	0,23 (0,10-0,39)	0,34 (0,210-2,98)	0,223	0,132 (0,11-0,14)	0,164 (0,10-0,20)	0,242
<b>IL-6 seviyesi (pg/mL)</b>	5,06 (2,28-43,03)	4,51 (2,87-42,64)	0,917	678,1 (11-1575)	1575 (806-1575)	0,216
<b>IL-1 seviyesi (pg/mL)</b>	3,02 (1,84-4,7)	1,73 (1,02-3,39)	0,119	18,37 (3-133)	25,88 (4-96,31)	0,805
<b>IL-8 seviyesi (pg/mL)</b>	120,78 (20,1-773,0)	33,94 (14,4-93,7)	0,104	485,2 (92,9-725)	877,2 (491-939)	0,070
<b>MMP-8 seviyesi (pg/mL)</b>	607,11 (395-1259)	581,78 (419-1616)	0,766	933,22 (538-1348)	1211 (708-1365)	0,357
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi (pg/mL)</b>	4,40 (2,82-6,94)	4,12 (2,32-5,02)	0,329	8,2 (3,7-15,2)	10,59 (5,36-14,3)	0,469

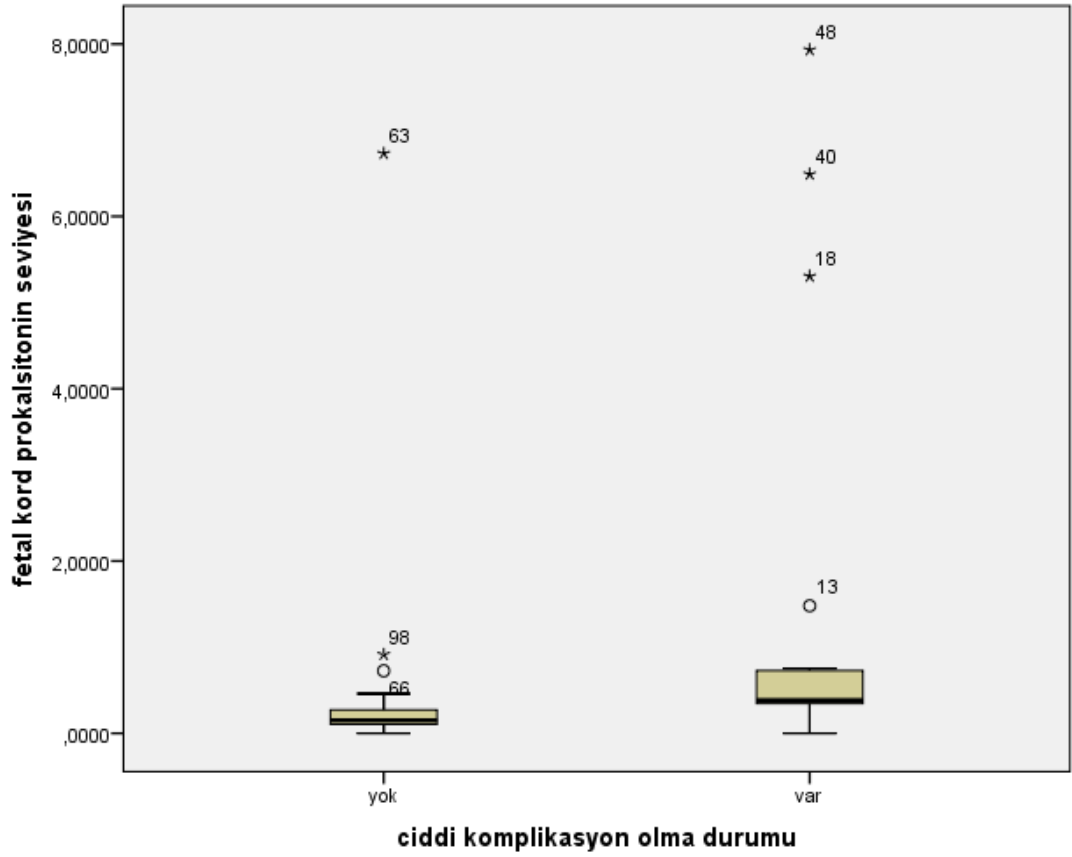
*Karşılaştırmalar Mann-Whitney-U test ile gerçekleştirilmiştir. Fetal kord kanında ölçülen belirteçlerin düzeyleri tabloda verilmiştir. Bu belirteçlerin seviyeleri normal dağılıma uygunluk göstermediğinden tanımlayıcı istatistikler medyan, 25. ve 75. persentiller ile verilmiştir. \* $p < 0,05$  olan değerler istatistiki açıdan anlamlı kabul edilmiştir.*

**Tablo 7. Hastaların doğum şekilleri ve doğum şekline göre maternal serum FIRS belirteçleri durumu (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

	Vaka Grubu			Kontrol Grubu		
	C/S	V/D	p	C/S	V/D	p
<b>Doğum Şekli Sıklığı (%)</b>	82,4	17,6	-	78,3	21,7	-
<b>Hemoglobin seviyesi (gr/dL)</b>	10,5 (9,3-11,6)	12,0 (11,9-12,7)	0,001	12,5 (11,5-12,9)	12,1 (11,2-12,8)	0,886
<b>Hematokrit değeri (%)</b>	30,8 (28,3-34,4)	37,3 (35,5-38,1)	0,001	36,8 (34,2-38,8)	36,3 (33,7-38,8)	0,979
<b>Toplam lökosit sayısı (TLS) (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	11,9 (9,6-13,7)	17,0 (13,3-22,0)	0,002	11,4 (9,5-12,9)	15,6 (12,1-21,4)	0,017
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL) (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	9,5 (6,8-11,3)	14,3 (8,3-20,5)	0,036	8,8 (7,2-10,3)	13,85 (9,5-16,8)	0,012
<b>PMNL/TLS</b>	0,79 (0,69-0,85)	0,83 (0,58-0,91)	0,553	0,77 (0,74-0,83)	0,87 (0,77-0,9)	0,043
<b>Platelet sayısı (<math>\times 10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	214 (169-243)	230 (176-251)	0,317	210 (173-250)	183,5 (144-201)	0,176
<b>Sedimentasyon değeri (mm/saat)</b>	19 (11-27)	26 (18-32)	0,197	22 (19-34)	24,5 (8-38)	0,624
<b>CRP seviyesi (mg/dL)</b>	1,01 (0,38-2,14)	1,37 (0,51-1,86)	0,941	0,80 (0,57-1,11)	1,04 (0,83-1,20)	0,211
<b>Prokalsitonin seviyesi (ng/ml)</b>	0,08 (0,06-0,22)	0,12 (0,06-0,30)	0,587	0,06 (0,05-0,08)	0,6 (0,06-0,09)	0,438
<b>IL-6 seviyesi (pg/mL)</b>	32,89 (6,04-80,94)	15,92 (14,4-32,9)	0,799	274,37 (25,2-1575)	229,42 (46-991,6)	0,893
<b>IL-1 seviyesi (pg/mL)</b>	3,14 (2,24-4,62)	1,8 (1,35-2,16)	0,008	10,70 (3,51-29,93)	6,81 (3,79-24,0)	0,895
<b>IL-8 seviyesi (pg/mL)</b>	30,22 (7,81-293,3)	10,82 (4,8-205,4)	0,257	384,7 (179-749,3)	740,62 (304-1047)	0,167
<b>MMP-8 seviyesi (pg/mL)</b>	153,71 (86,15-625)	204,16 (48-1055)	0,910	383,54 (317-556)	386,53 (139-481)	0,449
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi (pg/mL)</b>	3,08 (1,55-6,16)	3,06 (0,78-4,04)	0,350	5,21 (1,95-8,57)	4,59 (2,41-6,45)	0,645

*Karşılaştırmalar Mann-Whitney-U test ile gerçekleştirilmiştir. Fetal kord kanında ölçülen belirteçlerin düzeyleri tabloda verilmiştir. Bu belirteçlerin seviyeleri normal dağılıma uygunluk göstermediğinden tanımlayıcı istatistikler medyan, 25. ve 75. persentiller ile verilmiştir. \* $p < 0,05$  olan değerler istatistiki açıdan anlamlı kabul edilmiştir.*

Vaka grubunda ciddi neonatal komplikasyonu olan ve olmayan hastalar FIRS serum belirteçleri açısından değerlendirildiğinde fetal kord prokalsitonin değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir (MW-U, ciddi fetal komplikasyon olmayan grupta prokalsitonin medyan değeri 0,135pg/ml iken ciddi fetal komplikasyon olan grupta 0,385pg/ml idi,  $p < 0,001$ ; bakınız grafik 10). Lökosit sayımları, sedimentasyon, CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP-8 değerleri arasında ise fark saptanmamıştır. Maternal kan serum belirteçleri açısından değerlendirildiğinde de ciddi neonatal komplikasyon olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır.



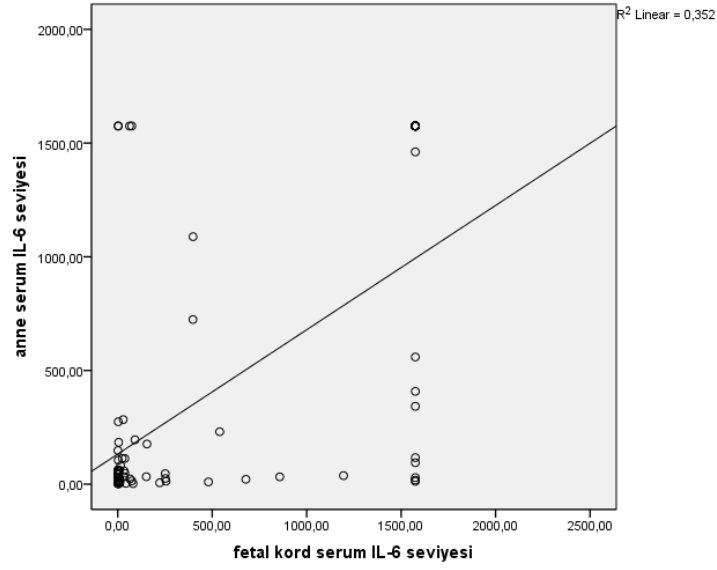
**Grafik 10. Ciddi neonatal komplikasyon bulunma durumuna göre fetal kord serum prokalsitonin seviyesi** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) (ng/mL).

Anne kanındaki FIRS serum belirteçleri ile fetal kord kanındaki FIRS serum belirteçlerinin ilişkisine bakıldığında IL-6, IL-8, IL-1 ve TNF- $\alpha$  değerleri anne ve fetüs arasında orta derecede pozitif korelasyon göstermektedir ve bu korelasyon istatistiki açıdan anlamlıdır (Tablo-8, Grafik-11,12...20).

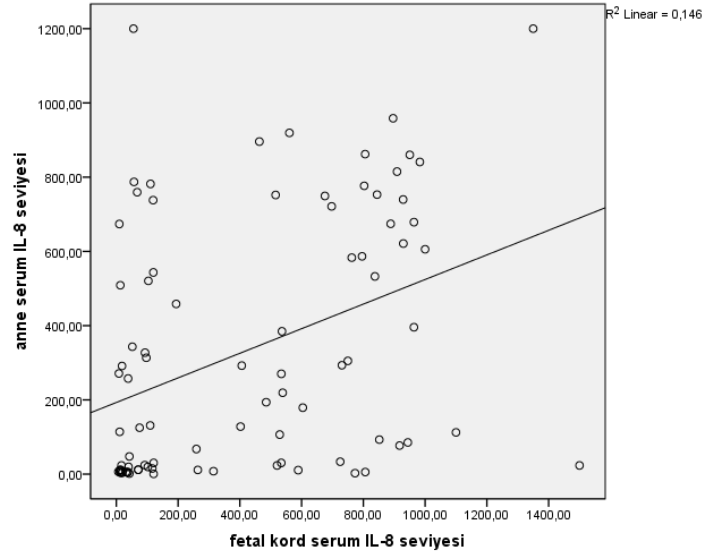
**Tablo 8. Anne ve fetal kord serumundaki FIRS belirteçleri arasında ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)

<b>FIRS belirteçleri</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Toplam lökosit sayısı(TLS)</b>	0,053	0,604
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMN)</b>	0,069	0,513
<b>PMN/TLS</b>	0,036	0,731
<b>CRP seviyesi</b>	0,058	0,590
<b>Prokalsitonin seviyesi</b>	0,110	0,309
<b>IL-6 seviyesi</b>	0,485	0,001*
<b>IL-8 seviyesi</b>	0,443	0,001*
<b>IL-1 seviyesi</b>	0,639	0,001*
<b>MMP-8 seviyesi</b>	0,097	0,370
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi</b>	0,377	0,001*

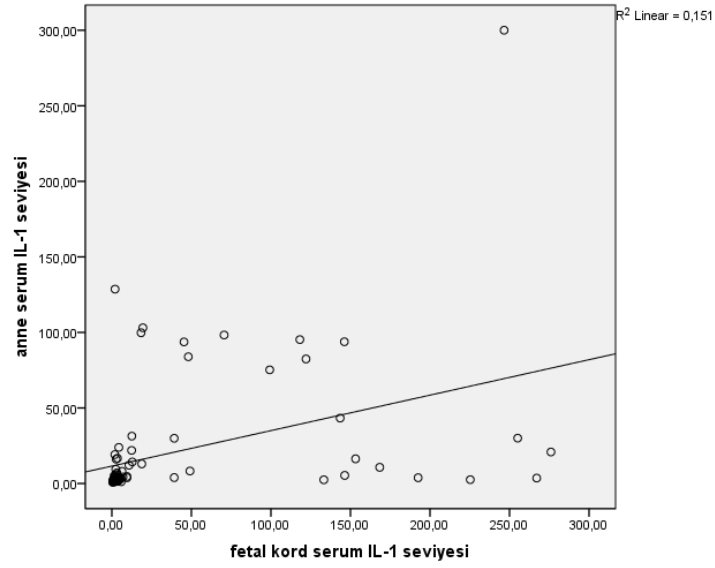
\*p<0,05 olan değerler istatistiki açıdan anlamlı kabul edilmiştir. “r”, korelasyon katsayısı. Verilerin dağılımı gereği korelasyon Spearman Bağıntı Analizi ile hesaplanmıştır.



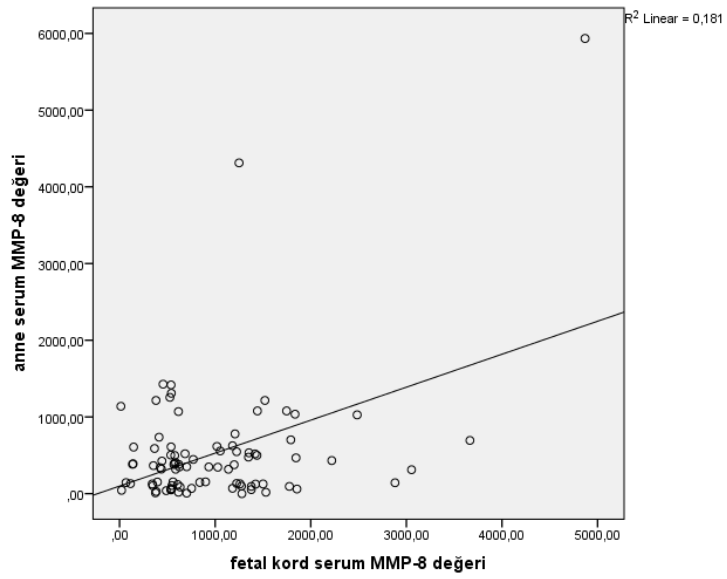
**Grafik 11. Anne ve fetal kord serum IL-6 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-6: İnterlökin-6. IL-6 birimi pg/ml'dir.



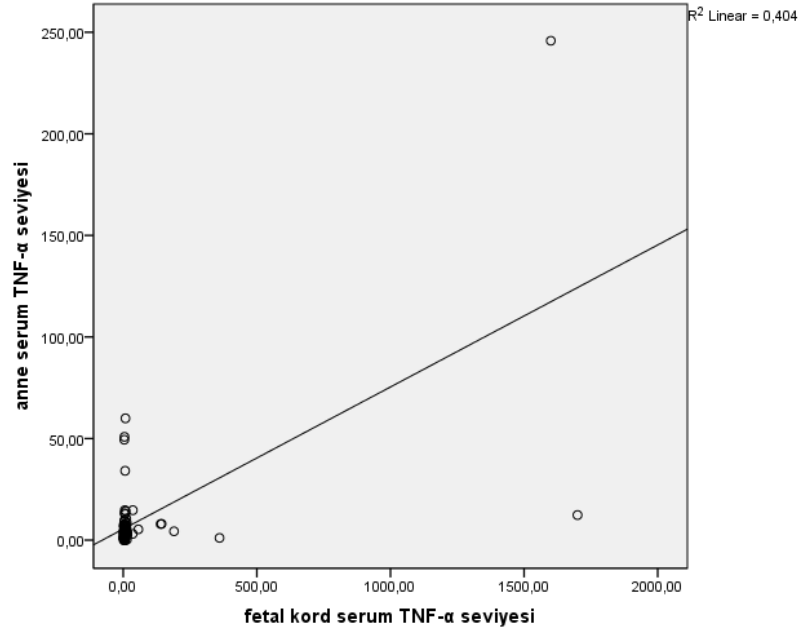
**Grafik 12. Anne ve fetal kord serum IL-8 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-8: İnterlökin-8. IL-8 birimi pg/ml'dir.



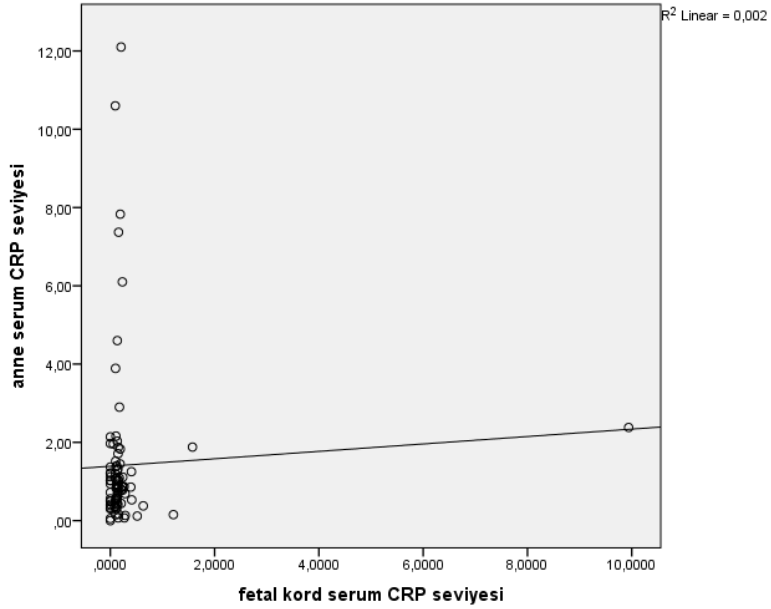
**Grafik 13. Anne ve fetal kord serum IL-1 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) IL-1: İnterlökin-1. IL-1 birimi pg/ml'dir.



**Grafik 14. Anne ve fetal kord serum MMP-8 seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) MMP-8: Matriks metalloproteinaz 8. MMP-8 birimi pg/ml'dir.

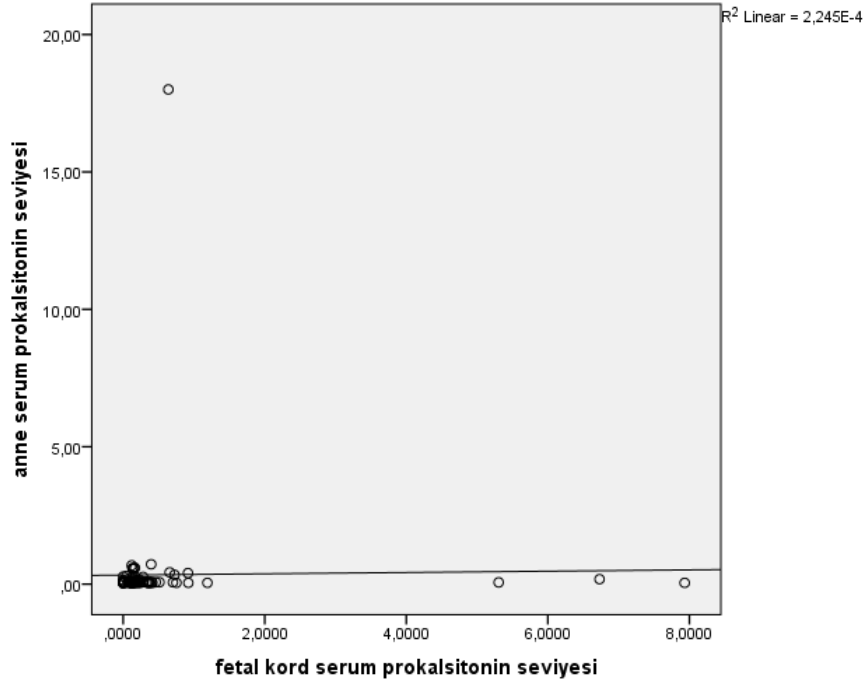


**Grafik 15. Anne ve fetal kord serum TNF-α seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) TNF-α: Tümör nekrozis faktör-α. TNF-α birimi pg/ml'dir.

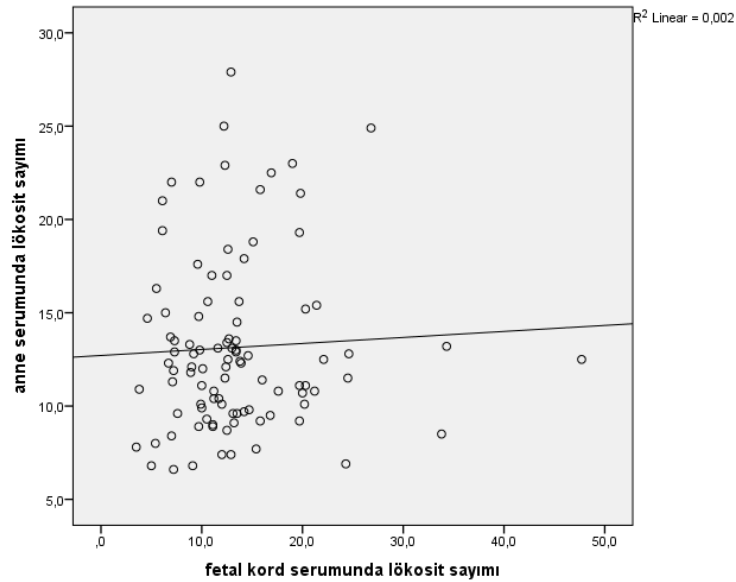


**Grafik 16. Anne ve fetal kord serum CRP seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) CRP: C-reaktif protein. CRP birimi mg/dL'dir.

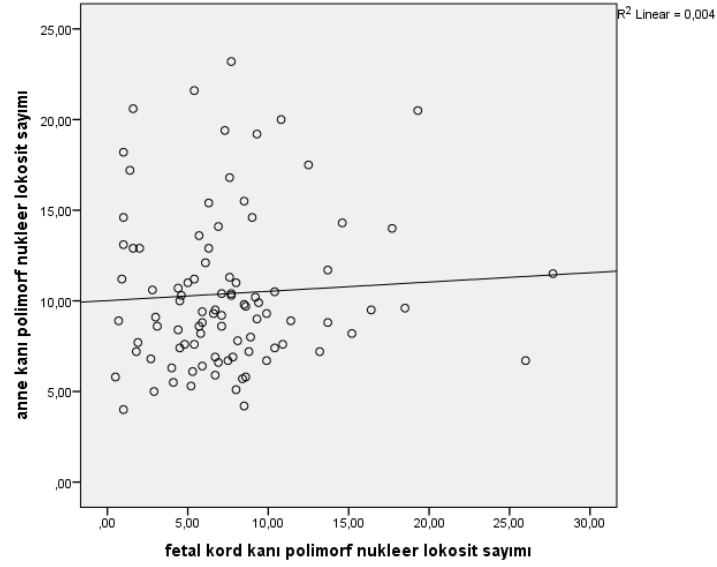




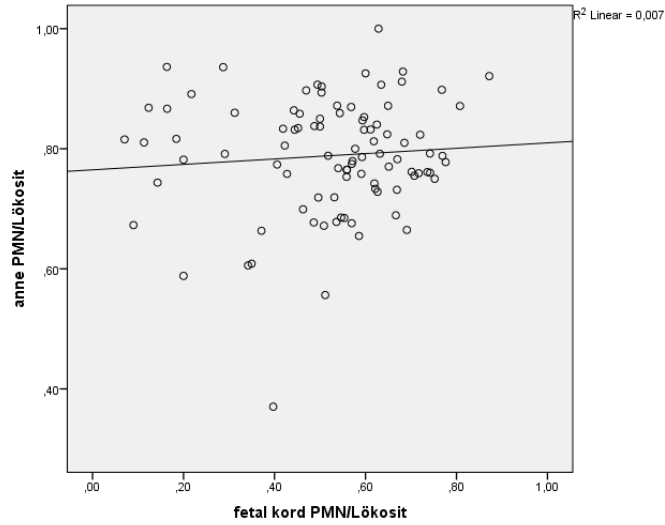
**Grafik 17. Anne ve fetal kord serum prokalsitonin seviyeleri arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) Prokalsitonin birimi ng/ml'dir.



**Grafik 18. Anne ve fetal kord serum lökosit sayısı arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) (Lökosit sayısı;  $\times 10^3/\mu\text{L}$ )

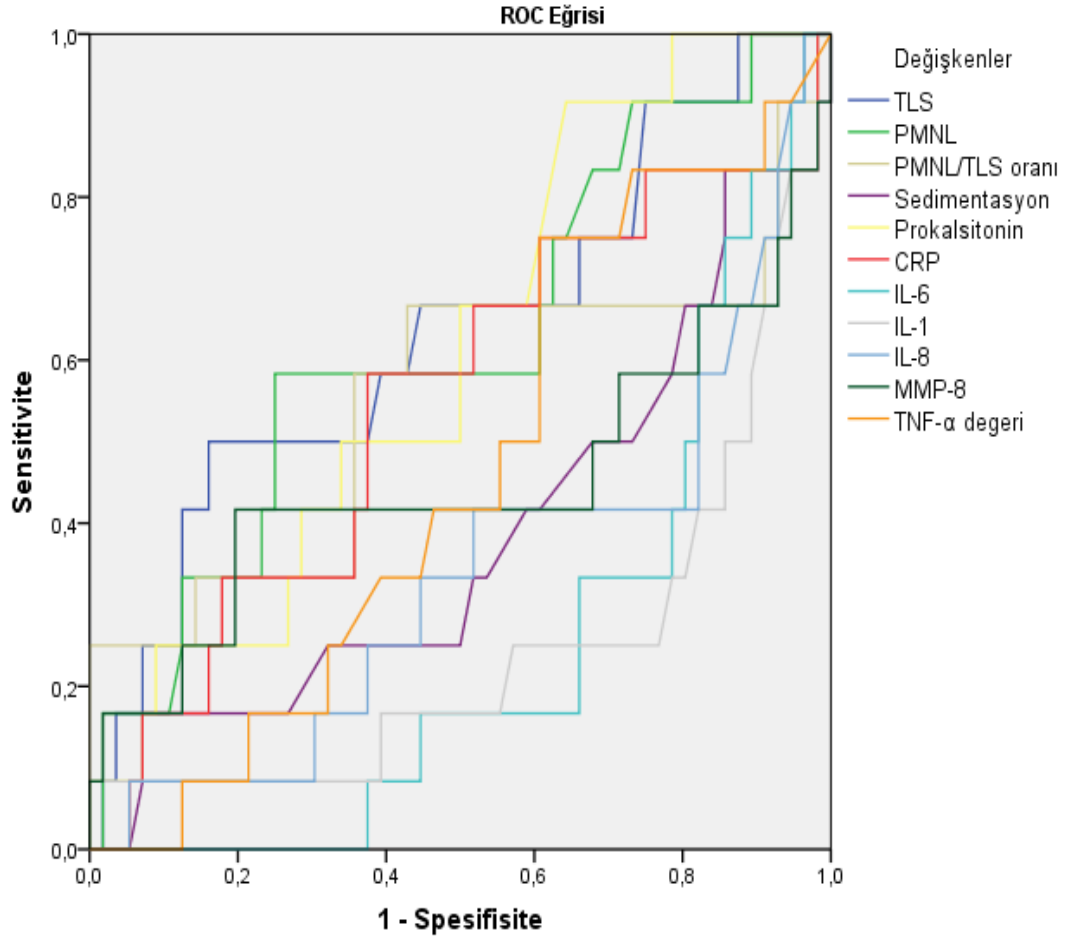


**Grafik 19. Anne ve fetal kord serum polimorf nükleer lökosit sayısı arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) Polimorf nükleer lökosit sayısı;  $\times 10^3/\mu\text{L}$ )



**Grafik 20. Anne ve fetal kord serumda PMN/Toplam lökosit oranı arasında eş zamanlı ilişki** (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15) PMN/Toplam lökosit oranı, polimorf nükleer lökositlerin toplam lökosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir.

ROC analizinde maternal IL-6 ve maternal IL-1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,006 ve p:0.006 sırasıyla). Bu değerler olumsuz yenidoğan komplikasyonları için değil daha çok olumlu yenidoğan sonuçları için prediktif değerler barındırır.

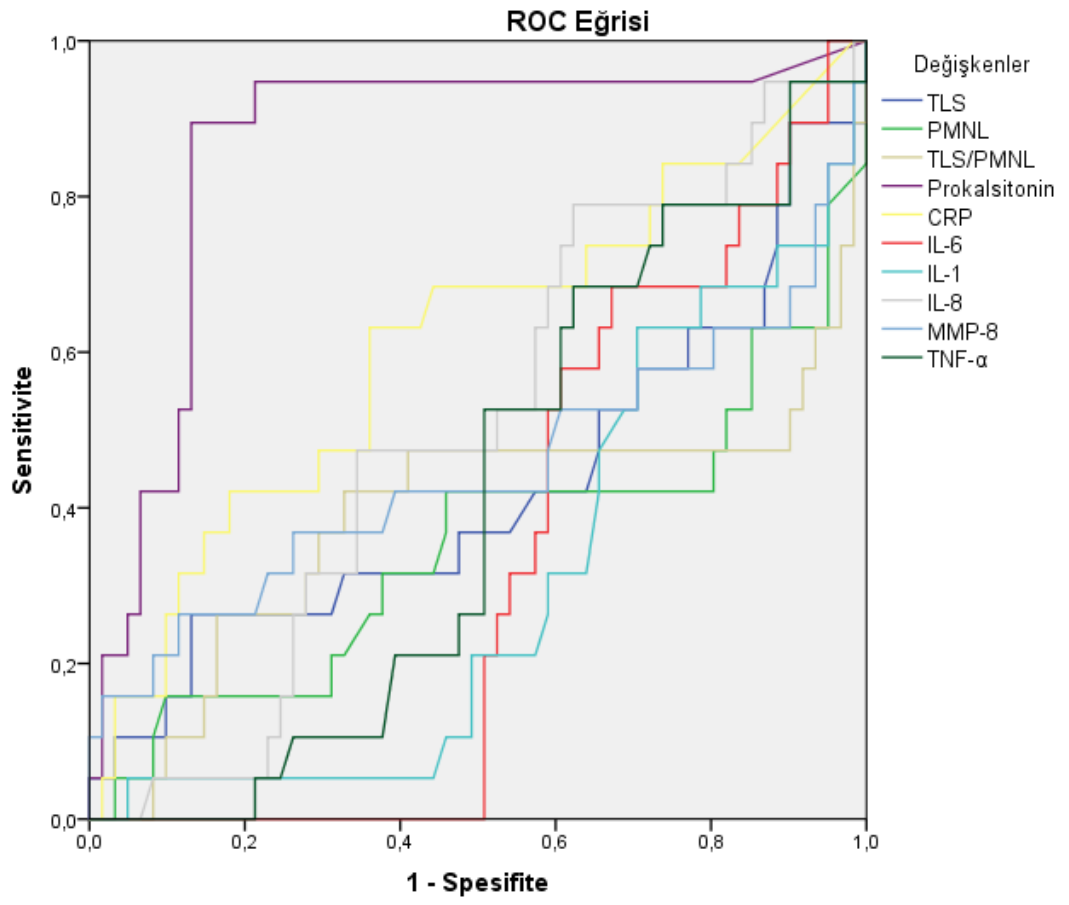


**Grafik 21. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan maternal belirteçlerin ROC eğrisi (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

**Tablo 9. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan maternal belirteçlerin ROC eğrilerinin altında kalan alanların tablosu (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

Değişken	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Toplam lökosit sayısı (TLS)</b>	,635	,095	,143	,450	,821
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL)</b>	,624	,092	,182	,443	,804
<b>PMNL/TLS</b>	,551	,112	,584	,331	,770
<b>Sedimentasyon değeri</b>	,385	,097	,212	,195	,574
<b>Prokalsitonin seviyesi</b>	,609	,083	,237	,448	,771
<b>CRP seviyesi</b>	,549	,097	,596	,358	,740
<b>IL-6 seviyesi</b>	,247	,066	,006	,118	,376
<b>IL-1 seviyesi</b>	,246	,087	,006	,075	,418
<b>IL-8 seviyesi</b>	,339	,092	,081	,158	,519
<b>MMP-8 seviyesi</b>	,449	,115	,584	,223	,676
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi</b>	,461	,085	,676	,295	,627

ROC eğrisi ile birincil sonuç olarak ciddi fetal komplikasyon ele alınırsa fetal kord kanı IL-1 değeri, IL-8 değeri, MMP-8 değeri, TNF- $\alpha$  değeri, IL-6 değeri, total lökosit değeri, polimorf nükleer lökosit değeri, PMN/TLS oranı, CRP değeri, ve prokalsitonin değeri değişkenleri içerisinde fetal kord kanı prokalsitonin değerinin prediksyon değerinin en üst seviyede olduğu (AUC: 0.864) ve de bu analizin istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucu çıkarılabilir ( $p < 0.0001$ ).



**Grafik 22. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan fetal kord kanı belirteçlerinin ROC eğri grafiği (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

**Tablo 10. Ciddi neonatal komplikasyonları saptamak için kullanılan fetal kord kanı belirteçlerinin ROC eğrilerinin altında kalan alanların tablosu (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

Değişken	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
<b>Toplam lökosit sayısı (TLS)</b>	,423	,084	,314	,258	,589
<b>Polimorf nükleer lökosit sayısı (PMNL)</b>	,352	,083	,053	,189	,516
<b>PMNL/TLS</b>	,389	,091	,146	,212	,567
<b>Prokalsitonin seviyesi</b>	,864	,053	,000	,760	,968
<b>CRP seviyesi</b>	,613	,079	,140	,458	,768
<b>IL-6 seviyesi</b>	,330	,060	,026	,213	,448
<b>IL-1 seviyesi</b>	,304	,066	,010	,175	,432
<b>IL-8 seviyesi</b>	,505	,072	,946	,364	,646
<b>MMP-8 seviyesi</b>	,449	,091	,505	,271	,627
<b>TNF-<math>\alpha</math> seviyesi</b>	,408	,067	,229	,277	,540

**Tablo 11. Olumsuz ciddi neonatal komplikasyonlarını etkileyen faktörlerin İkili lojistik regresyon analizi ile incelenmesi (Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, 2013-15)**

Değişkenler	OR	95% Güven Aralığı (OR için)		p
		Alt	Üst	
Maternal IL-6	0,992	0,979	1,004	0,195
Gebelik haftası	0,549	0,401	0,752	<0,001
Yenidoğan CRP	0,653	0,314	1,358	0,254

Tek değişkenli analizler sonunda maternal IL-6, gebelik haftası ve yenidoğan CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu değişkenlerin sonuç değişken olan ciddi fetal komplikasyonlar üzerine olan göreceli risklerini değerlendirmek amacıyla binary lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece gebelik haftasının olumsuz yenidoğan sonuçları ile birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir (OR: 0,549; %95 güven aralığı 0,401-0,752 ; p:<0,001). Diğer değişkenler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Araştırmanın sonuçlarına göre FIRS tanısı koyulması amacıyla IL-6 sınır değeri literatürde [1, 3] belirtildiği üzere 11 pg/mL olarak alındığında vaka grubundaki hastaların %37,3'ü (19/51); kontrol grubundaki hastaların ise %68,1'i (32/47) FIRS tanısı almaktadır. Önceden de detaylı olarak bahsedildiği üzere FIRS olumsuz neonatal sonuçlarla ilgili bir sendrom olması nedeniyle kontrol grubunda yüksek sıklıkta bu sendromun saptanması beklenmeyen bir sonuçtur. Zira gebelik sonuçları incelendiğinde kontrol grubundaki 47 hastanın sadece 1'inin hiperbilirubinemi nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olmuş, bu gruptaki hastaların hiçbirinde de ciddi neonatal komplikasyon sınıfında değerlendirilen morbiditelerden biri ya da mortalite görülmemiştir. Kontrol grubundaki hastalarda (yani term hasta grubunda) IL-6 yüksekliği ile kötü obstetrik sonuç arasında ilişki kurulamamıştır. Nitekim 1998 yılında FIRS olgusunun tanımının yapıldığı ilk iki çalışmada [1, 3] term hastalar değerlendirilmemişti ve FIRS tanımı preterm eylem ve PPRM vakaları üzerinden yapılmıştı. Ek olarak bu çalışmalarda IL-6 seviyesi arttıkça, IL-6 seviyesinin değerlendirilmesi için yapılan kordosentez işlemi ve doğum arasındaki sürenin azaldığı gösterilmişti, başka bir deyişle IL-6 yüksekliği doğumun yakın zamanda gerçekleşeceğinin indirekt göstergesi olarak saptanmıştı. Bu noktadan yola çıkıldığında 37 hafta üzerindeki hasta grubunun IL-6 seviyesinin yüksek olarak saptanması bu hasta grubunun doğuma daha yakın olması ile açıklanabilir ve bu durum beraberinde kötü obstetrik sonuçları getirmemiştir.

Araştırmanın bulgularına göre IL-6 değerlerinin term hasta grubunda daha yüksek değerlere sahip olması, bu sitokinin gebelik haftası ilerledikçe sentezinde de artış olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Bu soruyu yanıtlamak adına IL-6 seviyeleri ve gebelik haftası arasında trend analizi yapılmış ve istatistiki olarak anlamlı düzeyde iki değişken arasında pozitif bir ilişki saptanmış, gebelik haftası arttıkça IL-6 seviyelerinin de arttığı gözlenmiştir. Literatüre baktığımızda ise term hasta grubunda IL-6 seviyelerinin değerlendirildiği oldukça sınırlı sayıda araştırma olduğu görülmektedir. Mikrobiyal invazyona term ve preterm hasta grubunun yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada [93], amniyotik sıvı kültüründen bağımsız olarak preterm hasta grubunda IL-6 medyan değerleri daha yüksek olarak tespit



edilmiştir. 27 tip inflamatuvar belirtecin FIRS ile ilişkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da IL-6 seviyeleri; term (37 hafta ve üzeri), geç preterm (33-36 hafta arası) ve erken preterm (32 hafta ve altı) olmak üzere 3 grup hastada ölçülmüştür [94]. Bu üç grup arasında en yüksek IL-6 medyan değerine sahip olan erken preterm hasta grubu olmuştur. Term hastalarda IL-6 seviyesinin değerlendirildiği bu iki çalışmada ve literatürde preterm hasta grubunda yapılan diğer çalışmalarda da, IL-6 düzeylerinin normal dağılıma uygunluk göstermediğini ve çok geniş bir aralıkta dağıldığını görmekteyiz. Örneğin Mestan ve ark.'nın çalışmasında [94] IL-6 seviyeleri 8,4pg/mL değerlerinden başlayıp 4.000pg/mL'ye kadar geniş bir dağılım gösterdiğini, benzer şekilde Yoon ve ark.'nın araştırmasında da [93] IL-6 değerlerinin 0-676pg/mL aralığında değiştiğini görmekteyiz. Bizim çalışmamızda da IL-6 seviyelerinin geniş bir aralıkta değişim göstermesi literatürle benzerlik göstermekle birlikte, gestasyonel hafta ile birlikte değişimin varlığı önceki çalışmalarda gösterilmemiştir. Bu farkın nedenlerinden biri önceki çalışmalarda değerlendirmeye ciddi morbidite ve mortalite gelişen hastaların dahil edilmesi sonucu, preterm hasta gruplarında yüksek değerlere sahip olan vakaların, gestasyonel hafta artışına bağlı olarak oluşan IL-6 artışını maskeleyebileceği olabilir. Başka bir neden de FIRS alanında yapılan çalışmaların genelde preterm hasta grubuna yönelik olması nedeniyle term hasta grubundaki ölçümlerin daha az bulunması ve IL-6'nın çok geniş bir aralıkta değişmesi nedeniyle mevcut bir ilişkinin ortaya konmaması olabilir. Bununla birlikte plasenta düzeyinde değerlendirildiğinde, üçüncü trimesterde IL-6 ekspresyonunun ilk trimester plasenta ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu da diğer çalışmalarda gösterilmiştir [95].

IL-6'nın yanı sıra araştırmada değerlendirilen belirteçlerden fetal kord kanında toplam lökosit sayısı, polimorf nükleer lökosit sayısı, IL-1, IL-8 ve TNF- $\alpha$  değerleri de kontrol grubunda daha yüksek değerlerde saptanmıştır. Bu belirteçler için yapılan trend analizinde de gebelik haftası ile birlikte anlamlı artış gösteren bir ilişki saptanmıştır. Bu nedenle FIRS tanısı elde etmek kapsamında tek bir sınır değeri kullanmak yerine gebelik haftasına uygun persentiller oluşturulması ve her gebenin kendi gebelik haftasına göre değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

İnflamatuar belirteçlerin serumdaki seviyesini etkileme olasılığı olan diğer bir neden de spontan doğumdur. Özellikle doğumun 2. fazında servikal silinmenin gerçekleşmesi inflamatuvar hücrelerin servikal stromayı invazyonuyla seyreden inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir [96, 97]. Bu durum da elektif sezaryen ya da spontan doğumda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyesinin farklı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle araştırmamızda fetal kord serumunda ölçülen değerler sezaryen ve spontan vajinal yolla doğum yapanlar arasında vaka ve kontrol grubunda ayrıca değerlendirilmiştir. Doğum şekline göre değerlendirilen inflamatuvar belirteçlerin hiçbirinde iki grup arasında serum ölçümlerinde fark saptanmamıştır. Bu durum spontan vajinal doğumla ilgili inflamatuvar süreçlerin lokal etkiye neden olduğunu [98] ve serum seviyelerinde değişikliğe neden olmadığını göstermektedir [99].

Araştırmamızda IL-6 sınır değeri tanımlandığı [1, 3] üzere 11pg/mL olarak alındığında FIRS olan ve olmayan hastalarda ciddi fetal morbidite ve mortalite arasında fark olmadığı görülmektedir (sırasıyla %11, %9,  $x^2=0,088$ ;  $p=0,767$ ). Bu durum kontrol grubunda ciddi neonatal morbidite ve mortalite görülmemesine rağmen yüksek fetal kord serum IL-6 değerlerinin bulunmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca kötü obstetrik sonuçları olan hastaların %45 (9/20)'inde FIRS saptanmamıştır. Bu durum IL-6 ölçümünde kullanılan kitlerle ilgili problemler ya da çok sayıda farklı sınır noktasının kullanılması ile ilgili olabilir. IL-6 ölçümü standardizasyonun optimal yapılamaması nedeniyle, kitler arasında %12'den %123'e kadar geniş bir aralıkta farklılık gösterebilmektedir [100]. FIRS tanısında kullanılan IL-6 değerlerinin ölçümü, son zamanlarda yatak başı testi uygulanması üzerinde çalışılmakla birlikte [101] genellikle ELISA testi ("*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*" - Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak suretiyle tespit etme temeline dayanan bir kantitatif ölçüm yöntemidir) ile yapılır ve kısa dönemde sonuç vermez. Bu nedenle IL-6 yerine farklı belirteçlerle FIRS tanısının elde edildiği çalışmalar da mevcuttur. Diğer taraftan IL-6 ölçümü ile meydana gelen sorunların yanı sıra, FIRS tanısının elde edilmesinde hem sınır değeri hem de belirtecin kendisi açısından ortak görüş birliği mevcut değildir. Örneğin; FIRS tanısı elde edilmesi amacıyla IL-6'nın kullanıldığı çalışmalara baktığımızda, Gomez ve ark. tarafından FIRS olgusunun tanımlandığı çalışmada fetal kord kanı

kullanılmış ve sınır değeri 11pg/mL alınmıştır [1]. Sonrasında Yoon ve ark. FIRS tanısı için sınır değer olarak amniyotik sıvıda 17pg/mL değerini almıştır [102]. Mittendorf ve ark., fetal kord kanında IL-6 sınır değerini 10pg/mL olarak kabul etmiş [103], Hatzidaki ve ark. ise 108,5pg/mL değerini sınır olarak almıştır [104]. Alice ve ark. da PVL riski için 107pg/mL, IVH riski için 516pg/mL değerini sınır noktası olarak seçmişlerdir [105]. Fetal inflamatuvar yanıtın şiddetinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, intraamniyotik inflamasyon tanısı amniyotik sıvı MMP-8 değerinin 23pg/mL'nin üzerinde olması ile elde edilmiş ve şiddeti ise CRP seviyesi ile değerlendirilmiştir [106]. Erken neonatal sepsisi öngörmede 0,6ng/mL prokalsitonin sınır değeri Joram ve ark. tarafından kullanılmıştır [107]. Bu çalışmalardan tek bir belirtecin ve tek bir sınır değerinin perinatal kötü sonuçları öngörmede yeterli olmadığını görmekteyiz. Bu kapsamda literatürde çok sayıda belirtecin FIRS ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, bu çalışmada IL-6 değerlerinin yanı sıra FIRS ile ilişkili prokalsitonin, CRP, lökosit sayımı, IL-1, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi belirteçler de değerlendirilmiştir [94, 108-111].

FIRS tanısının elde edilmesinde kullanılan başka bir yöntem de histolojik koryoamniyonit ve funisitinin saptanmasıdır. FIRS'ın histopatolojik karşılığının koryoamniyonit ve funisit olduğu belirtilmektedir [4]. FIRS ve koryoamniyonitin aynı olgunun biyokimyasal ve histopatolojik karşılıkları olduğu düşünülmesinde birbirlerine sıklıkla eşlik etmeleri neden olmuş olabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada, membranların prematür rüptüre olduğu 3 grup (27 hafta altı, 28-36 hafta arası, ve term) hastada değerlendirdiğinde intraamniyotik enfeksiyon (İAE) sırasıyla %41, %15 ve %2 sıklığında görülmekteydi, yani prematür olgularda İAE sıklığı yüksektir [112]. Koryoamniyonitin FIRS olgusunun histopatolojik karşılığı olarak değerlendirilmesi bazı sorunlara neden olabilmektedir. Bunlardan ilki koryoamniyonitin histopatolojik tanısının duyarlılığının düşük olmasıdır. Örnek olarak intraamniyotik enfeksiyon tanısı alan 139 tekiz gebeliğe ait plasentanın değerlendirildiği bir çalışmada, olguların üçte birinde histolojik inceleme klinik tanıyı desteklememektedir [113]. Bunun yanı sıra non-enfeksiyöz nedenlerle oluşan inflamatuvar yanıtta - hipoksik hasar, allerjenler, travma - gibi durumlarda histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerin, intraamniyotik enfeksiyonu ortaya koyma konusunda yeterli sensitivitesi olmaması nedeniyle dikkatli olunmalıdır [114].

Literatüre baktığımızda 37 hafta öncesinde doğumun gerçekleştiği hasta grubunda inflamatuvar belirteçler ile preterm doğum arasında ilişki saptanmıştır fakat bu belirteçlerin term hastada nasıl değerlendirileceği halen belirsizdir. Hatta 34-37 hafta arası PPRM olan hastalarda erken başlangıçlı sepsisi öngörmeye IL-6 değerinin 3353pg/mL olması gerektiği saptanmıştır [115]. Başka bir deyişle IL-6 değerlerinin FIRS kapsamında yorumlanması gebelik haftası ilerledikçe daha da zor hale gelmektedir. Ayrıca, inflamatuvar belirteçlerin preterm doğumla ilişkisi göreceli olarak daha net olmakla birlikte, kötü fetal sonuçlarla ilişkisinin mevcudiyeti konusunda halen çelişkiler mevcuttur [110]. Nihai amacın kötü fetal sonuçların değerlendirilmesi olduğu düşünülerek araştırmamızda vaka grubu ciddi neonatal morbidite varlığına göre 2 gruba ayrıldı ve bu iki grup arasında belirteçlerin karşılaştırması yapıldı. TLS, PMN, PMN/TLS, Sedimentasyon, CRP, prokalsitonin, IL-6, IL-8, IL-1, MMP-8, TNF- $\alpha$  arasında fetal kordon kanında IL-6, IL-1 ve prokalsitonin düzeyleri istatistiki açıdan anlamlı fark göstermiştir. Maternal kan değerlerine baktığımızda ise iki grup arasında IL-6 ve IL-1 değerleri arasında fark saptanmıştır. Maternal serum IL-6 ve IL-1 seviyeleri de fetal serum seviyeleri ile istatistiki açıdan anlamlı korelasyon göstermektedir. Böylece bu tezin de ana hipotezini oluşturan maternal serumdaki belirteçlerden yola çıkılarak perinatal sonuçlar hakkında bilgi sahibi olunabilir.

Tezin ikincil hipotezi olan inflamatuvar serum belirteçleri ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan ROC analizinde ise inflamatuvar belirteçlerden sadece maternal IL-1 ve maternal IL-6 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat şu noktayı özellikle belirtmek gerekir ki; bu belirteçler kötü fetal sonuçları predikte etmekten öte olumlu yenidoğan sonuçlarını öngörmeye daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Başka bir deyişle düşük maternal serum IL-6 ve IL-1 seviyeleri olumlu neonatal sonuçları öngörmeye daha yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahiptir. Bebekte bakılan inflamatuvar belirteçlere bakıldığında ise prokalsitonin seviyesi en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve bu belirteç diğer belirteçlere göre belirgin bir üstünlüğe sahiptir. Diğer belirteçlerin istatistiksel olarak anlamsız bulunmasında çalışmada olumsuz neonatal sonuçların sınırlı sayıda olması da bir diğer etken olmuş olabilir. Çalışmamızda inflamatuvar belirteçler ile yapılan (binary) lojistik regresyon analizinde sonuç değişkeni ciddi fetal

komplkasyonlar olarak ele alındığında hiçbir belirteç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumun nedeni de ROC analizindeki duruma benzer şekilde olumsuz neonatal sonuçların sınırlı sayıda olması da bir etken olmuş olabilir. Öte yandan bu çalışmada planlanma aşamasında, literatür göz önünde bulundurularak IL-6'ya yönelik örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır ve bu çalışmanın güçlü yanlarından biridir. Ayrıca araştırmanın prospektif ve analitik bir tasarımıyla gerçekleştirilmiş olması da sonuçları değerli kılmaktadır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Anne kanındaki FIRS serum belirteçleri ile fetal kordon kanındaki FIRS serum belirteçlerinin arasındaki ilişkiye bakıldığında, IL-6, IL-8, IL-1 ve TNF- $\alpha$  değerleri anne ve fetüs arasında yüksek-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir. Böylece bu tezin de ana hipotezini oluşturan maternal serumdaki belirteçlerden yola çıkılarak perinatal sonuçlar hakkında bilgi sahibi olunabilir.

- Fetal kordon kanı FIRS serum belirteçlerinden yüksek prokalsitonin değerinin olumsuz neonatal sonuçları öngörmeye en yüksek duyarlılığa sahip olduğu saptanmıştır.

- Maternal serum IL-6 ve IL-1 değerleri, olumsuz yenidoğan komplikasyonlarını değil; daha çok olumlu yenidoğan sonuçları için yüksek gerçek pozitif prediktif değerler barındırır.

- FIRS tanısı elde etmek kapsamında tek bir sınır değeri kullanmak yerine gebelik haftasına uygun persentiller oluşturulması ve her gebenin kendi gebelik haftasına göre değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olabilir.

- FIRS olgusu erişkindeki SIRS tablosuna benzer şekilde farklı etyolojik nedenlerle ortaya çıkan heterojen bir sendrom olması ve erişkinde bu heterojenite nedeniyle tek bir laboratuvar bulgusu ya da klinik semptomla SIRS tanısına ulaşılamaması nedeniyle fetüste de FIRS olgusunu yalnızca bir tek belirtece indirgemek yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olabilir; bu nedenle ilişkili diğer belirteçlerin de kombine edildiği daha kapsamlı tanı kriterleri ortaya koyulmalıdır.

- Bu araştırmada saptandığı gibi anne ve fetüs arasında yüksek oranda korelasyon gösteren belirteçlerden yola çıkılarak, sonraki çalışmalarda FIRS tanısının elde edilmesinde maternal kan örneklerinin kullanıldığı ileri modeller geliştirilmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gomez, R., et al., *The fetal inflammatory response syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(1): p. 194-202.
2. Gotsch, F., et al., *The fetal inflammatory response syndrome*. Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(3): p. 652-83.
3. Romero, R., et al., *A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(1): p. 186-93.
4. Pacora, P., et al., *Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. **11**(1): p. 18-25.
5. Calhoun, D.A. and R.D. Christensen, *Human developmental biology of granulocyte colony-stimulating factor*. Clin Perinatol, 2000. **27**(3): p. 559-76, vi.
6. Svigos, J.M., *The fetal inflammatory response syndrome and cerebral palsy: yet another challenge and dilemma for the obstetrician*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2001. **41**(2): p. 170-6.
7. Bashiri, A., E. Burstein, and M. Mazor, *Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review*. J Perinat Med, 2006. **34**(1): p. 5-12.
8. Romero, R., et al., *Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004. **16**(3): p. 146-57.
9. Sergeeva, V., et al., *Fetal inflammatory response in the development of multiple organ dysfunction in newborn*. Anesteziologiya i reanimatologiya, 2010(1): p. 30.
10. Baker, H., et al., *Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans*. American journal of obstetrics and gynecology, 1981. **141**(7): p. 792.
11. Holliman, J., *Principles of Inflammation, in Pathology*. 1992, Springer US. p. 13-17.

12. Rocha e Silva, M., *A brief survey of the history of inflammation*. Agents Actions, 1978. **8**(1-2): p. 45-9.
13. Scott, A., et al., *What is "inflammation"? Are we ready to move beyond Celsus?* British Journal of Sports Medicine, 2004. **38**(3): p. 248-249.
14. Sacca, R., C.A. Cuff, and N.H. Ruddle, *Mediators of inflammation*. Curr Opin Immunol, 1997. **9**(6): p. 851-7.
15. Bosinger, S.E., et al., *Molecular control of leukocyte trafficking internal regulatory circuits of the immune system: Leukocyte circulation and homing*, in *NeuroImmune Biology*, B. Lóránd and A.C. Donna, Editors. 2005, Elsevier. p. 185-214.
16. Nyström, P.-O., *The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1998. **41**(suppl 1): p. 1-7.
17. Matsuda, N. and Y. Hattori, *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy*. Journal of pharmacological sciences, 2006. **101**(3): p. 189-198.
18. Pinsky, M.R. and G.M. Matuschak, *Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis*. Critical care clinics, 1989. **5**(2): p. 199-220.
19. Flierl, M.A., H. Schreiber, and M.S. Huber-Lang, *The role of complement, C5a and its receptors in sepsis and multiorgan dysfunction syndrome*. Investigative Surgery, 2006. **19**(4): p. 255-265.
20. Frantz, S., G. Ertl, and J. Bauersachs, *Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease*. Nature clinical practice cardiovascular medicine, 2007. **4**(8): p. 444-454.
21. Lamping, N., et al., *LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria*. Journal of Clinical Investigation, 1998. **101**(10): p. 2065.
22. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.



23. Billingham, R.E., L. Brent, and P.B. Medawar, *Actively acquired tolerance of foreign cells*. *Nature*, 1953. **172**(4379): p. 603-6.
24. Letti Muller, A.L., et al., *Tei index to assess fetal cardiac performance in fetuses at risk for fetal inflammatory response syndrome*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **36**(1): p. 26-31.
25. Cunningham, F., et al., *Williams Obstetrics 24/E*. E: McGraw Hill Professional, 2014.
26. Greene, M.F., et al., *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 2008: Elsevier Health Sciences.
27. Mendelson, C.R., *Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor*. *Mol Endocrinol*, 2009. **23**(7): p. 947-54.
28. Roach, D.R., et al., *TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection*. *J Immunol*, 2002. **168**(9): p. 4620-7.
29. Kishimoto, T., et al., *Interleukin-6 family of cytokines and gp130*. *Blood*, 1995. **86**(4): p. 1243-54.
30. Moore, T., *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: principles and practice*. 2013: Elsevier Health Sciences.
31. Gabbe, S.G., et al., *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 2012: Elsevier Health Sciences.
32. Gomez, R., et al., *The fetal inflammatory response syndrome*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1998. **179**(1): p. 194-202.
33. Bieghs, V., et al., *Chorioamnionitis induced hepatic inflammation and disturbed lipid metabolism in fetal sheep*. *Pediatric research*, 2010. **68**(6): p. 466-472.
34. Yoon, B., et al., *C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis*. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2003. **14**(2): p. 85-90.
35. Hijona, E., et al., *Inflammatory mediators of hepatic steatosis*. *Mediators of inflammation*, 2010. **2010**.

36. de Morais Pereira, L.H., et al., *Association between the markers of FIRS and the morphologic alterations in the liver of neonates autopsied in the perinatal period*. *Fetal Pediatr Pathol*, 2013. **31**(1): p. 48-54.
37. Kim, S.K., et al., *Evidence of changes in the immunophenotype and metabolic characteristics (intracellular reactive oxygen radicals) of fetal, but not maternal, monocytes and granulocytes in the fetal inflammatory response syndrome*. *J Perinat Med*, 2009. **37**(5): p. 543-52.
38. Chaiworapongsa, T., et al., *The role of granulocyte colony-stimulating factor in the neutrophilia observed in the fetal inflammatory response syndrome*. *J Perinat Med*, 2011. **39**(6): p. 653-66.
39. Mohan, P. and P. Brocklehurst, *Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropaenia*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD003956.
40. Romero, R., et al., *Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome*. *J Perinat Med*, 2011. **40**(1): p. 19-32.
41. Kim, E.N., et al., *Acute funisitis is associated with distinct changes in fetal hematologic profile*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. **28**(5): p. 588-93.
42. Arai, H., et al., *Increased numbers of macrophages in tracheal aspirates in premature infants with funisitis*. *Pediatr Int*, 2008. **50**(2): p. 184-8.
43. Romero, R., et al., *Blood pH and gases in fetuses in preterm labor with and without systemic inflammatory response syndrome*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012. **25**(7): p. 1160-70.
44. Baschat, A.A., et al., *Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: relationship to arterial and venous Doppler studies*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **181**(1): p. 190-5.
45. Ferber, A., et al., *Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6*. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. **192**(5): p. 1427-9.
46. Watterberg, K.L., et al., *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops*. *Pediatrics*, 1996. **97**(2): p. 210-215.

47. Jobe, A.H., *Antenatal associations with lung maturation and infection.* Journal of perinatology, 2005. **25**: p. S31-S35.
48. Yoon, B., et al., *Atypical" chronic lung disease of the newborn is linked to fetal systemic inflammation.* Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**: p. S129.
49. Jobe, A.H. and E. Bancalari, *Bronchopulmonary dysplasia.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1723-9.
50. Yoon, B.H., et al., *Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia.* Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(4): p. 825-30.
51. Watterberg, K.L., et al., *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops.* Pediatrics, 1996. **97**(2): p. 210-5.
52. Davies, P.L., et al., *Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity.* Thorax, 2010. **65**(3): p. 246-51.
53. Been, J.V., et al., *Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants.* J Pediatr, 2010. **156**(1): p. 10-15.e1.
54. Lee, J., et al., *The presence of funisitis is associated with a decreased risk for the development of neonatal respiratory distress syndrome.* Placenta, 2011. **32**(3): p. 235-40.
55. Bry, K., U. Lappalainen, and M. Hallman, *Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth.* J Clin Invest, 1997. **99**(12): p. 2992-9.
56. Kallapur, S.G., et al., *Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2001. **280**(3): p. L527-36.
57. Kallapur, S.G., et al., *Recruited inflammatory cells mediate endotoxin-induced lung maturation in preterm fetal lambs.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **172**(10): p. 1315-1321.
58. Gotsch, F., et al., *The fetal inflammatory response syndrome.* Clinical obstetrics and gynecology, 2007. **50**(3): p. 652-683.

59. Coalson, J.J., 5. *PATHOLOGY OF CHRONIC LUNG DISEASE OF EARLY INFANCY*. Lung biology in health and disease, 2000. **137**: p. 85-124.
60. Yoon, B.H., et al., *A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 773-9.
61. Kumar, A., C. Haery, and J.E. Parrillo, *Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(3): p. 364-76.
62. Kumar, A., et al., *Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(4): p. 485-511.
63. Seehase, M., et al., *Myocardial response in preterm fetal sheep exposed to systemic endotoxaemia*. Pediatr Res, 2011. **70**(3): p. 242-6.
64. Brown, J.A., et al., *Fetal extrasystole may predict poor neonatal outcome*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(4): p. 404-6.
65. Garnier, Y., et al., *Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control*. J Soc Gynecol Investig, 2003. **10**(8): p. 450-9.
66. Dammann, O. and A. Leviton, *Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage*. Curr Opin Pediatr, 2000. **12**(2): p. 99-104.
67. Eastman, N.J. and M. Deleon, *The etiology of cerebral palsy*. Am J Obstet Gynecol, 1955. **69**(5): p. 950-61.
68. Yoon, B.H., et al., *Experimentally induced intrauterine infection causes fetal brain white matter lesions in rabbits*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(4): p. 797-802.
69. Volpe, J., *Specialized studies in the neurological evaluation*. Neurology of the newborn, 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 2001: p. 134-177.
70. Chau, V., et al., *Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants*. Clin Perinatol, 2014. **41**(1): p. 83-103.
71. Kadhim, H., et al., *Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia*. Neurology, 2001. **56**(10): p. 1278-84.

72. Back, S.A. and S.A. Rivkees, *Emerging concepts in periventricular white matter injury*. Semin Perinatol, 2004. **28**(6): p. 405-14.
73. Leviton, A. and P. Gressens, *Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage*. Trends Neurosci, 2007. **30**(9): p. 473-8.
74. Khwaja, O. and J.J. Volpe, *Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2008. **93**(2): p. F153-61.
75. Leviton, A. and O. Dammann, *Coagulation, inflammation, and the risk of neonatal white matter damage*. Pediatr Res, 2004. **55**(4): p. 541-5.
76. Yoon, B.H., et al., *Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 784-8.
77. Rangel-Frausto, M.S., et al., *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study*. Jama, 1995. **273**(2): p. 117-23.
78. Galinsky, R., et al., *Effect of intra-amniotic lipopolysaccharide on nephron number in preterm fetal sheep*. Am J Physiol Renal Physiol, 2011. **301**(2): p. F280-5.
79. Brenner, B.M., D.L. Garcia, and S. Anderson, *Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other?* Am J Hypertens, 1988. **1**(4 Pt 1): p. 335-47.
80. Tran, N., et al., *Toll-like receptor 9 expression in murine and human adrenal glands and possible implications during inflammation*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2773-83.
81. Yoon, B.H., et al., *An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(5): p. 1107-14.
82. Dudley, D.J., *Immunoendocrinology of preterm labor: the link between corticotropin-releasing hormone and inflammation*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(1 Pt 3): p. S251-6.

83. Samuelsson, A.M., et al., *Prenatal exposure to interleukin-6 results in hypertension and increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult rats*. *Endocrinology*, 2004. **145**(11): p. 4897-911.
84. Been, J.V., et al., *Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis*. *J Pediatr*, 2013. **162**(2): p. 236-42.e2.
85. Kim, Y.M., et al., *Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes*. *Histopathology*, 2006. **49**(5): p. 506-14.
86. McAleese, K.A., M.A. Knapp, and T.T. Rhodes, *Financial and emotional cost of bronchopulmonary dysplasia*. *Clinical pediatrics*, 1993. **32**(7): p. 393-400.
87. Honeycutt, A.A., et al., *Economic costs of mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment*. *Research in Social Science and Disability*, 2003. **3**: p. 207-228.
88. Tongprasert, F., *CORDOCENTESIS; INDICATIONS, TECHNIQUES, COMPLICATIONS AND A TRAINING COURSE*. *Chiang Mai Medical Journal*, 2007. **46**(3): p. 119-127.
89. Mercer, B.M., *Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2005. **32**(3): p. 411-28.
90. Iams, J.D., *Prediction and early detection of preterm labor*. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(2): p. 402-12.
91. Gardosi, J., *New definition of small for gestational age based on fetal growth potential*. *Horm Res*, 2006. **65 Suppl 3**: p. 15-8.
92. *Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2013. **122**(5): p. 1122-31.
93. Yoon, B.H., et al., *Differences in the fetal interleukin-6 response to microbial invasion of the amniotic cavity between term and preterm gestation*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003. **13**(1): p. 32-8.

94. Mestan, K., et al., *Cord blood biomarkers of the fetal inflammatory response*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009. **22**(5): p. 379-87.
95. Agarwal, R., et al., *Increased expression of interleukin 6 in term compared to the first trimester human placental villi*. Horm Metab Res, 2000. **32**(5): p. 164-8.
96. F. Gary Cunningham, M., Kenneth J. Leveno, MD, Steven L. Bloom, MD, Catherine Y. Spong, MD, Jodi S. Dashe, MD, Barbara L. Hoffman, MD, Brian M. Casey, MD, Jeanne S. Sheffield, MD, *Williams Obstetrics, 24e*. 2014: p. 411-412.
97. Hassan, S.S., et al., *The transcriptome of the uterine cervix before and after spontaneous term parturition*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(3): p. 778-86.
98. Sakamoto, Y., et al., *Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening*. Journal of Reproductive Immunology, 2005. **66**(2): p. 161-173.
99. Sakamoto, Y., et al., *Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening*. Clinical & Experimental Immunology, 2004. **138**(1): p. 151-157.
100. Tamura, T., et al., *Measurement of amniotic fluid interleukin-6 using commercial kits*. Infectious diseases in obstetrics and gynecology, 1997. **5**(3): p. 222-225.
101. Kacerovsky, M., et al., *Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014. **211**(4): p. 385.e1-385.e9.
102. Yoon, B.H., et al., *The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(5): p. 1124-9.
103. Mittendorf, R., et al., *Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(6): p. 1438-4; discussion 1444-6.

104. Hatzidaki, E., et al., *Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005. **84**(7): p. 632-8.
105. Goepfert, A.R., et al., *Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(4): p. 1375-81.
106. Lee, S.E., et al., *The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3): p. 294.e1-6.
107. Joram, N., et al., *Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(8): p. 1005-13.
108. Joram, N., et al., *Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. **91**(1): p. F65-6.
109. Yoon, B.H., et al., *C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **14**(2): p. 85-90.
110. Lyon, D., et al., *Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I--associations with preterm birth*. Biol Res Nurs, 2010. **11**(4): p. 371-6.
111. Pickler, R., et al., *Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II-- associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants*. Biol Res Nurs, 2010. **11**(4): p. 377-86.
112. Newton, E.R., *Chorioamnionitis and intraamniotic infection*. Clin Obstet Gynecol, 1993. **36**(4): p. 795-808.
113. Smulian, J.C., et al., *Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(6): p. 1000-5.
114. Pettker, C.M., et al., *Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(3): p. 739-49.



115. Kacerovsky, M., et al., *Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(4): p. 325.e1-325.e10.
116. Bartkeviciene, D., et al., *Leukocytosis as a prognostic marker in the development of fetal inflammatory response syndrome*. Libyan J Med, 2013. **8**: p. 21674.
117. Dessardo, N.S., et al., *Chorioamnionitis and chronic lung disease of prematurity: a path analysis of causality*. Am J Perinatol, 2012. **29**(2): p. 133-40.
118. Lee, S.E., et al., *The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3): p. 294 e1-6.