

Preterm Eylem Tehdidi Olgularında Akut Faz Reaktanlarının Preterm Doğumu Öngörmedeki Yeri**The Utility of Acute Phase Reactants For Predicting Preterm Delivery in Cases With Threatened Preterm Labor**

Salih ÇETİNKAYA, Kerem Doğa SEÇKİN, Mehmet Fatih KARSLI, Eralp BAŞER, Kerem TETİK, Murat ÖZ, Müzeyyen Gülnur ÖZAKŞİT

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET**Amaç:** Preterm eylem tehdidi tanısı almış gebelerde, akut faz reaktanlarının preterm doğumu öngörmedeki yerini araştırmak.**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya son adet tarihine göre hesaplanmış 26 hafta ile 36 hafta 6 gün arası gestasyonel yaştaki preterm eylem tehdidi tanısı alan 17-38 yaş arasındaki 91 gebe dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak, aynı tarihler arasında, benzer gebelik haftasında, herhangi bir medikal veya obstetrik problemi olmayan 83 tekiz gebe alınmıştır. Çalışma grubu kendi içinde terme ulaşan ve preterm doğumla sonuçlanan iki grup ve kontrol grubuyla birlikte üç gruba ayrılmıştır. Gebelerden serum çinko, bakır, albümin, mikro C-reaktif protein, ferritin ve tam kan sayımı tetkikleri gönderilmiş olup ayrıca tam idrar tahlili ve idrar kültürü tetkikleri yapılmıştır. Gruplar akut faz reaktanları açısından karşılaştırılmış $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.**Bulgular:** Çalışma ve kontrol grubunun gravida, düşük ve yaşayan çocuk sayısı ortalamaları, yaş ortalamaları ve maternal vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki 91 gebenin kırk beşi (% 49.4) termde doğum yaparken, kırk altısı (% 50.6) preterm doğum yapmıştır. Çalışma grubunda albümin düzeyleri istatistiksel anlamlı düşük bulunurken, ferritin düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$). Diğer akut faz reaktanları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).**Sonuç:** Çalışmamızda artmış ferritin ve azalmış albümin düzeylerinin preterm doğumla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu parametreler interlökin-6 ve fibronektine ek bir marker olarak kullanılabilir. Akut faz reaktanlarının, preterm doğumu öngörüsünde kullanılması için bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.**Anahtar Kelimeler:** Preterm doğum, albümin, ferritin, akut faz reaktanları**ABSTRACT****Aim:** To determine the utility of selected acute phase reactants to predict preterm delivery occurrence in patients with a diagnosis of threatened preterm labor.**Material and Methods:** Ninety one pregnant women aged 17-38 years and between 26 and 36+6 weeks of gestational age according to last menstrual period were included in the study. A control group comprising 83 healthy singleton pregnant women in similar gestational ages without any medical or obstetrical problems was included. The study group was further divided into two subgroups which had preterm delivery and term delivery. A total of three groups including controls were studied. The serum levels of zinc, copper, albumin, micro-C-reactive protein, ferritin and complete blood count were analyzed. Also, urinalysis and urine culture tests were performed for all participants. Groups were compared for acute phase reactants and p values less than 0.05 were considered statistically significant.**Results:** Study and control groups did not have any statistically significant difference in terms of gravidity, abortion, live births, maternal age and maternal body mass index ($p > 0.05$). Forty-five (49.4%) women in the study group had term delivery, whereas forty-six (50.6%) had preterm delivery. Levels of albumin were statistically lower in the study group whereas ferritin levels were higher ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference for the levels of other acute phase reactants ($p > 0.05$).**Conclusion:** The study showed that low serum albumin and high ferritin levels had an association with preterm delivery. These parameters can be used as additional markers with interleukin-6 and fetal fibronectin for preterm delivery prediction. Future studies with larger sample sizes are needed to clarify the association between acute phase reactant levels and preterm delivery prediction.**Key Words:** Preterm delivery, albumin, ferritin, acute phase reactants

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Kerem Doğa Seçkin

Bingöl Solhan Devlet Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Bingöl, Türkiye

Tel/Phone: +90 506 5152715 E-mail: doga_seckin@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 13.07.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 13.10.2014

Giriş

Preterm eylem ve preterm doğum, perinatal morbidite ve mortaliteye neden olan sorunların başında gelmektedir. Preterm doğum, erken bebek ölümlerinin üçte ikisinden sorumlu olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Perinatal ve neonatal ölümlere sebep olabileceği gibi, prematüriteye bağlı morbiditeye de sebep olabilir. Bu nedenlerle, erken doğumun engellenmesi obstetrimin önde gelen hedeflerindedir (2). Preterm eylem tanı kriterleri: 20. gebelik haftasından sonra ve 37. gebelik haftasının dolmasından önce başlayan doğum sancıları ve kardiyotokografide kontraksiyonun saptanması (4/20 dak. veya 6/60 dak.) ile birlikte membran rüptürü, 20 mm'den fazla servikal açıklık olması, % 80'den fazla servikal efasman, intakt membranlar ve gözlem sırasında servikal değişiklik olması durumlarından birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (3). Preterm eylem tehdidi tanımı ise servikal değişikliğin eşlik etmediği kontraksiyonların olmasıdır (4). Preterm doğumların %80'i, spontan preterm eylem ve preterm prematür erken membran rüptürü (PPEMR) nedeni ile olmaktadır. Geriye kalan %20'lik bölümü, maternal ve fetal sorunlar oluşturmaktadır (5,6). Spontan preterm doğumu erken saptamada yararlı olabilecek servikojenital fetal fibronektin, transvajinal ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümü, ayrıca bakteriyel vajinozis, intraservikal veya intraamniotik enfeksiyonlar gibi enfeksiyonların doğrudan veya dolaylı tanısı gibi özellikli testler yapılabilir (7). Amniosentez ile elde edilen amniyon sıvısından mikrobiyolojik kültür yapılması, intrauterin enfeksiyon tanısının altın standardıdır. Ancak, invaziv bir tetkik olması nedeniyle çok az tercih edilir (8). Enfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve incamatuvar süreç, organizmada saatler ya da günler içinde ortaya çıkan sistemik bir yanıtı yol açar (9,10). Bu dönemde serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları adı verilmektedir. Akut faz reaktanları arasında pre-albümin, albümin, α 1-asit glikoprotein, α 1-antitripsin, haptoglobulin, α 2-makroglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, serum amiloid A protein, CRP, faktör 13, ferritin, çinko, bakır, beta-lipoprotein, kompleman proteinleri ve immünooglobulinleri sayılabilir. Bu çalışmada, preterm eylem tehdidi tanısı alan gebelerde bazı akut faz reaktanlarının preterm doğumu öngörmedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif çalışma, Etik Kurul kararı alındıktan sonra, Şubat 2012 - Nisan 2012 tarihleri arasında Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinatoloji servisi ve antenatal takip polikliniğinde gerçekleştirildi. Son adet tarihine (SAT) göre tamamlanmış 26 hafta ile 36 hafta 6 gün arası gestasyonel yaştaki preterm eylem tehdidi tanısı alan 17-38 yaş arasındaki gebeler çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, aynı tarihler arasında kurumumuz antenatal izlem polikliniklerinde takip edilen, SAT'a göre tamamlanmış 26 ile 36 hafta 6 gün gestasyonel yaşta, herhangi bir medikal veya obstetrik problemi olmayan tekiz gebeler alındı. Preterm eylem tehdidi, artmış uterus aktivitesine karşılık, servikal açıklık ve silinmenin hiç bulunmaması veya 20 mm'den az servikal açıklık ve %80'den az servikal silinme bulunması olarak tanımlandı. Artmış uterin aktivite, eksternal uterin kardiyotokogram ile saptanan, regüler olarak oluşan 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 6 adet, en az 30 saniye süren, kuvvetli kontraksiyonların bulunması olarak tanımlandı. Preterm doğum öyküsü, ikinci trimester abortus veya ikiden fazla ilk trimester abortus öyküsü, servikal konizasyon öyküsü, servikal yetmezlik veya servikal serklaj öyküsü, uterin anomali, diabetes mellitus, gestasyonel diyabet, hipertiroidi, kalp hastalığı, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, pla-

sentia previa, abruptio plasenta, çoğul gebelik, polihidroamnioz, şiddetli anemi (Hb < 10.5 mg/dl), üriner enfeksiyon, idrar kültüründe üreme, piyelonefrit, akut ateşli hastalık, nedeni belirlenemeyen maternal ateş, sigara içimi (> 10 adet/gün), klinik korioamniyonit veya aktif servikojenital enfeksiyon bulgusu olanlar (uterin hassasiyet, ateş, fetomaternal taşikardi, kötü kokulu vajinal akıntı), mevcut gebelikte cerrahi girişim, erken membran rüptürü tanısı bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca çinko, bakır, albümin, mCRP, ferritin ve tam kan sayımı tetkiklerini etkileyebilecek bir dahili hastalığı olan olgular ile mevcut gebeliğin herhangi bir döneminde çinko veya bakır içeren preparat kullanan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan olguların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eğitim durumu, gravida, parite, gebelik haftası kaydedildi. Gebelik haftası tayini SAT'a göre yapıldı. SAT bilinmeyen olgularda gebelik yaşının belirlenmesi için ultrasonografik olarak ilk trimesterde yapılan baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü kullanılarak tespit edilen gestasyonel yaş tahmini kullanıldı. Çalışma preterm eylem tehdidi grubu kendi içinde terme ulaşan (37 hafta ile 40 hafta arası) ve preterm doğumla sonuçlanan (36 hafta 6 gün ve öncesi) gebelikler olmak üzere ikiye ayrılarak, kontrol grubu ile birlikte toplam üç grupta incelendi. Uterin aktivite, General Electric 170 (GE Medical Systems Corometrics, USA) ve Hewlett Packard 50A-M1351A (Hewlett-Packard Development Company, USA) fetal kardiyotokografi cihazları ile en az 20 dakika kaydedilerek değerlendirildi. Tüm olgulara tanı sırasında Hitachi ALOKA PROSOUND SSD 5500 (Hitachi Aloka Medical, Ltd., JAPAN) ultrasonografi cihazlarıyla fetal biyometrik ölçümler ve amniyotik sıvı ölçümü (amniyotik sıvı indeksi) yapıldı. İkinci trimester anomali taramasına ait raporlar incelendi. Herhangi bir anomali tespit edilmiş olgular çalışma dışı bırakıldı. Artmış uterin aktivite tespit edilen olgularda servikal açıklık ve silinme, pelvik muayene ile değerlendirildi. Çalışma hastalarından rutin tetkikler için alınan kandan serum çinko (Zn), bakır (Cu), albümin (Alb), mikro C-reaktif protein (mCRP), ferritin ve tam kan sayımı (CBC) tetkikleri gönderildi. Çinko ve bakır biyokimya laboratuvarında TRIMARIS zinc ve copper kitleri kullanılarak Roche/Hitachi MODULER-P analizör cihazında kolorimetrik yöntem ile end point çalışıldı. Albümin biyokimya laboratuvarında Cobas ALB plus kiti kullanılarak Roche/Hitachi 912/917/MODULER analizör cihazında kolorimetrik yöntem ile end point çalışıldı. mCRP ise biyokimya laboratuvarında Cobas CRPHS (Tina-quant Cardiac C-reactive (Latex) Protein High Sensitive) kiti kullanılarak Roche/Hitachi MODULER-P analizör cihazında partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntem ile çalışıldı. Ferritin biyokimya laboratuvarında IMMULITE 2000 Ferritin kiti kullanılarak Immulite 2000 cihazında solid fazlı, çift yönlü kemilüminesans immünometrik yöntem ile çalışıldı. CBC için EDTA'lı tüpe alınan fluoressans akım sitometri yöntemi (Fluorescence Flow Cytometry) kullanılarak Sysmex XE-2100, Sysmex XT-1800 cihazlarıyla 2 saat içinde çalışıldı. Normal Zn düzeyi 70-124 mcg/dl, Cu düzeyi 75-152 mcg/dL, ferritin düzeyi 6-159 ng/ml, Alb 3.3-5.2 gr/dL arasında, beyaz küre (WBC) 4000-10300 lökosit sayısı/mm³, mCRP ise <5 mg/L normal kabul edildi. Ayrıca, çalışmaya dahil edilecek tüm hastalara tam idrar tahlili ve idrar kültürü tahlilleri yapıldı. Asemptomatik bakteriyüri tespit edilen olgular çalışmaya alınmadı. Çalışma verileri SPSS versiyon 17.0 istatistik paket programına (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) aktarılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden, sürekli değişkenler ise ortalama \pm SD cinsinden sunulmuştur. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır. Birden fazla grup ortalaması karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Bu prospektif çalışmaya, çalışma kriterlerine uyan 91 preterm eylem tehdidi olgusu (%52.3) ve 83 kontrol olgusu (%47.7) olmak üzere toplam 174 gebe dahil edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 25.7 ± 5.4 ve 25.4 ± 4.7 idi. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma ve kontrol grubunun gravida, abortus ve yaşayan çocuk sayısı ortalamaları sırasıyla 1.9, 0.2, 0.6 ve 1.7, 0.1, 0.5 idi. Gravida, abortus ve yaşayan çocuk sayısı ortalamaları açısından

gruplar arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). Başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftaları çalışma ve kontrol grubunda sırasıyla 32.4 ± 2.1 (26-35) ve 32.1 ± 2.4 (27-36) idi. Çalışma grubundaki 91 hastanın 45'i (%49.4) term doğum, 46'sı (%50.6) preterm doğum yaptı. Buna göre hastalar term doğuranlar (Grup 1) ve preterm doğuranlar (Grup 2) olarak iki ayrı grupta incelendi. Kontrol grubu, Grup 1 ve Grup 2'nin ortalama serum Cu, Zn, Alb, mCRP, ferritin düzeyleri ve kan WBC sayımları ile gruplar arası düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Gruplar arasında albümin düzeyleri ($p < 0.001$) ve ferritin düzeyleri

Tablo 1. Akut Faz Reaktan (AFR) Düzeylerinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

AFR	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	p*	Fark
Bakır	Kontrol	83	197,60	58,985	0,554	-
	Grup 1	45	191,14	39,886		
	Grup 2	46	188,77	26,330		
Çinko	Kontrol	83	73,36	11,539	0,254	-
	Grup 1	45	78,17	18,173		
	Grup 2	46	73,67	21,242		
Albümin	Kontrol	83	3,97	0,258	<0,001*	a-b,c
	Grup 1	45	3,81	0,267		
	Grup 2	46	3,80	0,276		
mCRP	Kontrol	83	5,38	4,728	0,179	-
	Grup 1	45	9,22	19,598		
	Grup 2	46	7,88	10,129		
Ferritin	Kontrol	83	15,50	7,764	0,004*	a,b-c
	Grup 1	45	16,68	13,805		
	Grup 2	46	23,25	18,216		
Lökosit	Kontrol	83	10837,83	2584,975	0,080	-
	Grup 1	45	11893,40	2410,047		
	Grup 2	46	11630,43	3270,602		

a: Grup 1 ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. b: Grup 2 ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. c: Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$)

Gruplar arasında albümin düzeyleri ($p < 0.001$) ve ferritin düzeyleri ($p = 0.004$) açısından anlamlı fark bulunmuştur. Buna karşılık gruplar arasında Cu, Zn, mCRP ve WBC düzeyleri bakımından fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubu, Grup 1 ve Grup 2'nin fetal doğum ağırlığı ortalamaları sırasıyla 3338 ± 421 gr, 3189 ± 418 gr ve 2450 ± 645 gr olarak tespit edildi. Fetal doğum ağırlık ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). Preterm eylem tehdidi, preterm doğum ve kontrol grupları vücut

kitle indeksi ortalamaları açısından karşılaştırıldı. Preterm eylem tehdidi grubu ortalaması 26.78 +/- 3.6, preterm doğum grubu ortalaması 25.85 +/- 3.1 ve kontrol grubu ortalaması 27.5 +/- 4.3 olup, gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Doğum ağırlığı ile ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen, serum Cu, Zn, Alb, mCRP düzeyleri, WBC sayımı ile fetal doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. AFR Düzeyleri ile Doğum Ağırlığı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	Korelasyon	Bakır	Çinko	Albümin	mCRP ^a	Ferritin	Lökosit
Doğum Ağırlığı	Spearman Korelasyon	-0,028	-0,002	0,131	-0,040	-0,190	-0,025
	p	0,713	0,977	0,084	0,600	0,012*	0,744
	N	174	174	174	174	174	174

^a m-CRP: mikro C-reaktif protein

Tartışma

Preterm doğum, tüm gebeliklerin %7-12'sinde kadarında karşılaşılan, önemli bir neonatal morbidite-mortalite nedenidir (11). Uterusta artmış aktiviteye karşın servikal değişim olmayan olgular preterm eylem tehdidi olarak tanı alırlar (12). Preterm eylem tehdidi olgularının bir kısmında kontraksiyonlar geçici olup, hastalar termde doğum yaparlar. Bir kısım olguda ise, kontraksiyonlar devam eder, servikal açıklık ve silinme ilerleyerek preterm doğumla sonuçlanır. Vincent ve ark tarafından yapılan bir çalışmada, inflamatuvar sitokinlerin, özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın albümin gen transkripsiyonunu inhibe ederek albümin sentezini baskıladıkları bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da preterm eylem tehdidi tanısı almış ve sonrasında term doğum yapmış (Grup 1) veya preterm doğum yapmış (Grup 2) hasta gruplarında albümin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptadık. Çalışmamızda serum ferritin düzeylerinin preterm doğum yapan kadınlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan iki ayrı çalışmada 2. ve 3. trimesterde artmış ferritin düzeyi ile erken doğum ve PPREM arasında ilişkili bulunmuştur. Ferritin ayrıca erken preterm doğumlarda, geç preterm doğumlara göre daha fazla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (14). Hawriryshyn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise serumda C-reaktif protein düzeyinin 1.5 mg/dl'nin üzerinde olması halinde doğumun 7 gün içerisinde gerçekleşmesi riskinde artış olmaktadır (15). Ancak çalışmamızda mCRP açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Pacheco ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada preterm doğurmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, preterm doğum yapan (<37 hafta) gebelerin maternal beyaz kürelerinde bozulma hızlandırma faktörü (DAF) (klasik kompleman yol inhibitörü) daha yüksek bulunmuştur (16). Yuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada da maternal periferik kandaki lökositlerin term ve preterm doğum esnasındaki aktivasyon hazırlığında rol aldığı gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise beyaz küre açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Killholma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada preterm gebeliklerde maternal serum Zn düzeyinin term gebelerin serum düzeyinden anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (18). Ancak biz çalışmamızda maternal serum Zn düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bunun nedeninin hasta sayımızın diğer çalışmalara göre daha az sayıda olmasında kaynaklandığı görüşünderiz. Yine Pacheco ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada daha önce yapılan benzer çalışmalara benzer şekilde gebeliğin sonuna doğru maternal serum Cu seviyelerinde artış izlenilmiş, PPREM, term ve preterm gebelikler arasında maternal serum Cu seviyeleri açısından fark bulunmamıştır (16). Bizde çalışmamızda maternal serum Cu seviyeleri açısından benzer sonuçlar elde ettik.

Sonuç

Sonuç olarak, artmış ferritin ve azalmış albümin düzeylerinin preterm doğumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. AFR ile preterm doğum arasındaki ilişkinin netleştirilmesi için bu konuda yapılacak daha geniş ve daha çok parametreyi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ventura SJ, Martin JA, Curtin SC, Mathews TJ, Park MM. Births: final data for 1998. Natl Vital Stat Rep 2000;48: 1-100.
2. López Bernal A, Watson SP, Phaneuf S, Europe-Finner GN. Biochemistry and physiology of preterm labour and delivery. Baillieres Clin Obstet Gy-

naecol 1993;7:523-52.

3. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:54-64.
4. Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK and Resnik R. Maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia: W.B. Saunders 1994:494-520.
5. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development Am J Obstet Gynecol 1998;178:562-7.
6. Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 1996;1465-1480.
7. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1997;176:196-9.
8. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1996;88:1034-40.
9. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimantasyon ve lökositler. Ankem Derg 2005;19: 80-4.
10. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15:74-80.
11. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. Lancet 2012;379 (9814):445-52.
12. Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol 2002;100:1020-37.
13. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2009;23:183-91.
14. Scholl, T.O. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. Obstet Gynecol 1998;92:161-6.
15. Hawriryshyn P, Bernstein P, Milligan JE, Soldin S, Pollard A, Papsin FR. Premature rupture of membranes: The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1983; 147:240-6.
16. Pacheco LD, Hankins GD, Costantine MM, Anderson GD, Pawelczyk E, Nowicki S, et al. The role of human decay-accelerating factor in the pathogenesis of preterm labor. Am J Perinatol 2011;28:565-70.
17. Yuan M, Jordan F, McInnes IB, Harnett MM, Norman JE. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. Mol Hum Reprod 2009;15:713-24.
18. Killholma P, Grönroos M, Erkkola P, Pakarinen V, Nöntö V. The role of calcium, copper, iron and zinc in preterm delivery and premature rupture of fetal membranes. Gynecol obstet Invest 1984;17:197