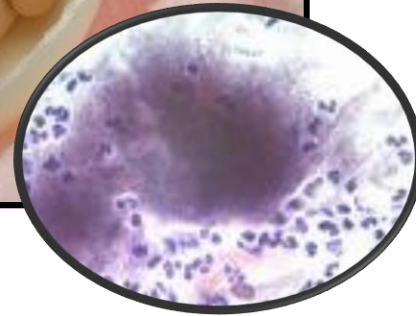


ERKEN DOĞUM EYLEMİNDE ENFEKSIYON, İNFLAMASYON VE MİKROBİYOTA



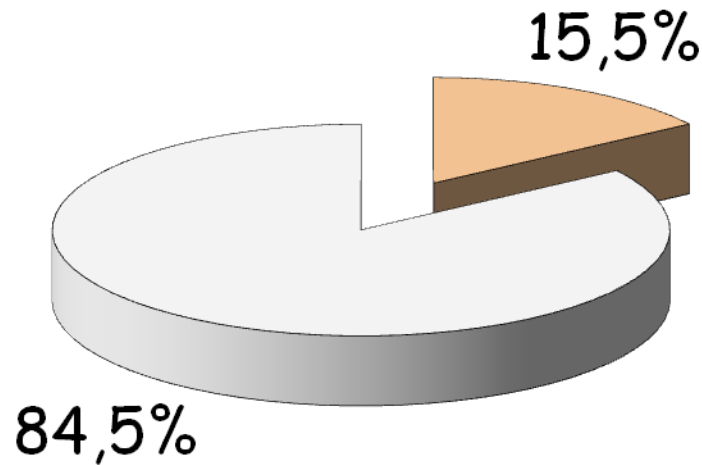
Prof. Dr. **FİLİZ F. BİLGİN YANIK**



Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

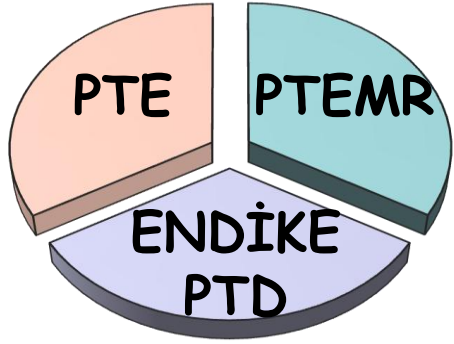
2006-2015

6153 Doğum
(956 PTD 20-36+6 hf)



- Preterm Doğum
- Term Doğum

PRETERM DOĞUMLAR

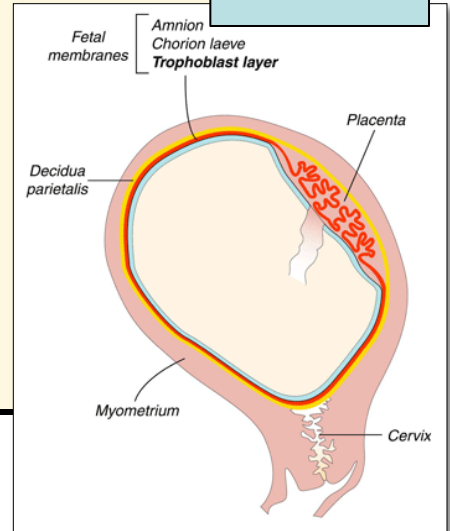


Servikste
kısalma

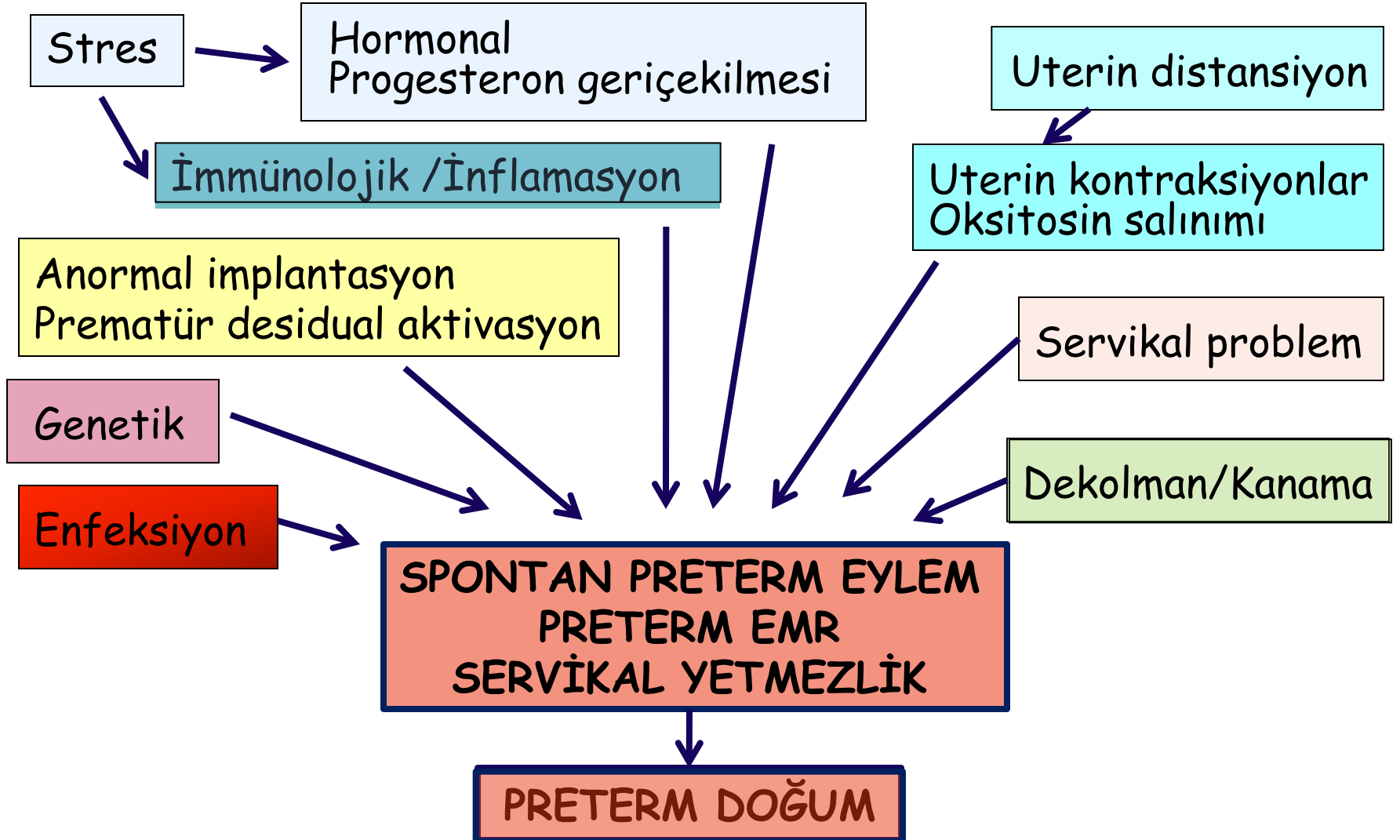
Uterin
kontraksiyonlar

**Spontan
PTD**

Membran
rüptürü

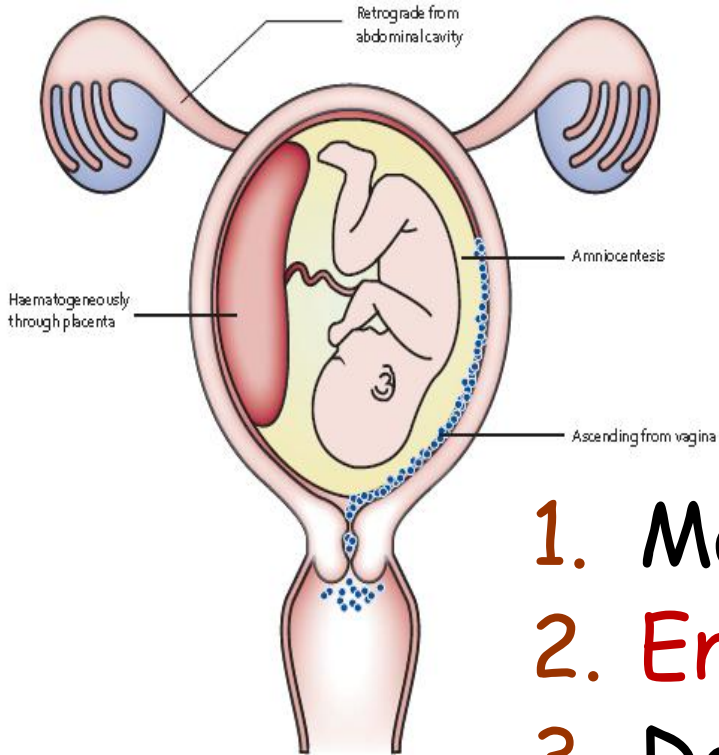


PRETERM DOĞUM - ETİYOLOJİ



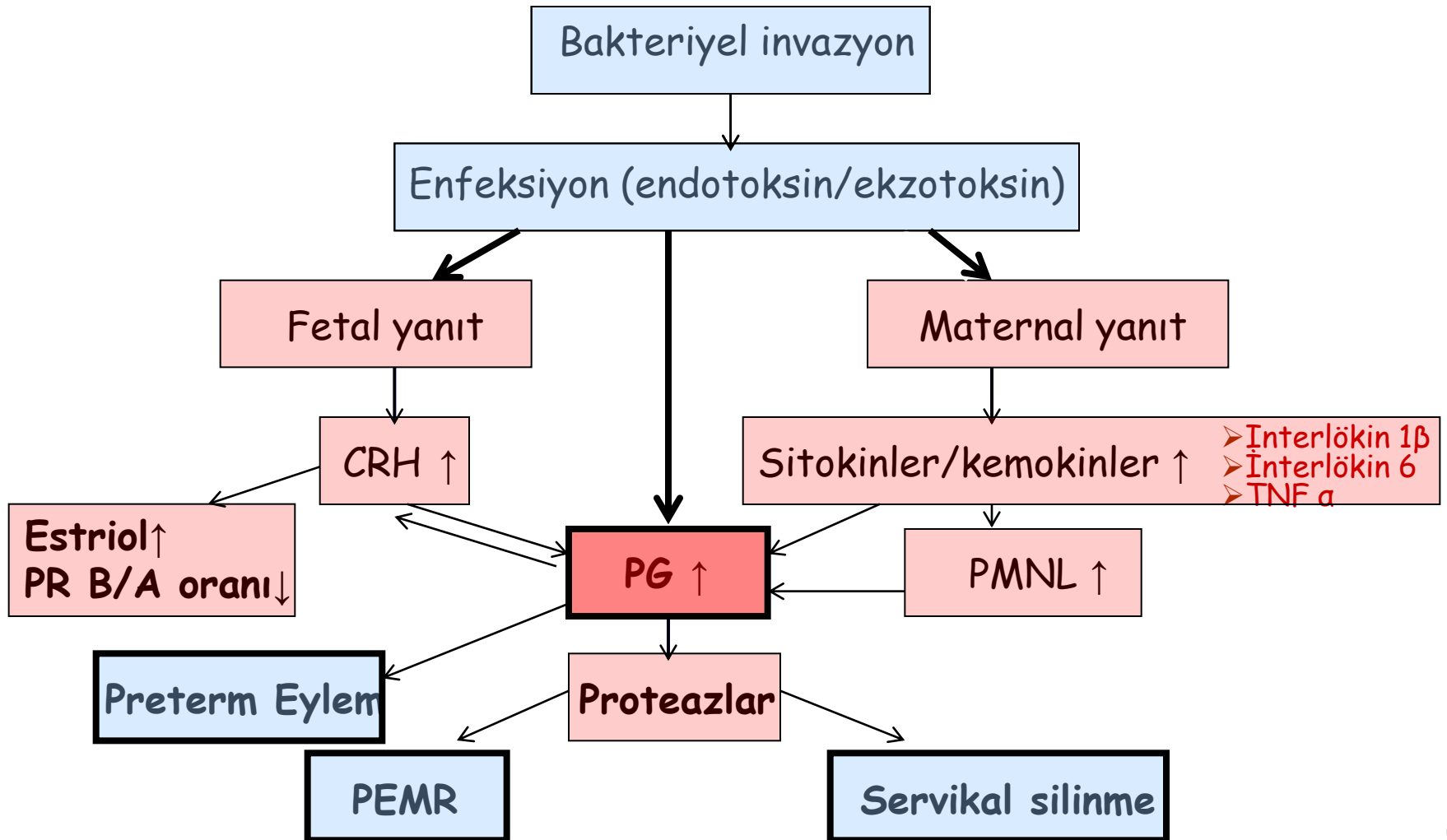
SPONTAN PTD

PATOFIZYOLOJİK MEKANİZMALAR



1. Maternal / fetal stres
2. Enfeksiyon / inflamasyon
3. Dekolman /desidual kanama
4. Uterusta mekanik gerilme

ENFEKSIYON - PTD



ENFEKSIYON - PTD İLİŞKİSİ

- Asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem enfeksiyonları
- Bakteriyel vajinozis
- Aerobik Gram (+) kok vajiniti (Grup B Streptokok)
- Mikoplazma enfeksiyonları
 - *Mycoplasma hominis*
 - *Mycoplasma genitalium*
 - *Ureaplasma parvum*
 - *Ureaplasma urealyticum*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Trichomonas vaginalis*
- Periodontal enfeksiyonlar
- İntraamniyotik enfeksiyonlar

Maternal/Fetal
İnflamatuvar Yanıt Yolakları
Gen Polimorfizmleri

ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ (%2-7)



ASEMPTOMATİK BAKTERİÜRİ

- PTD riskini arttırır; $OR=1,6$, $p<0,05$
- AB tedavisi ile PTD oranları %40 azalır
 $OR= 0,60$, $p<0,05$

**Small F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.
Cochrane Database Syst Rev 2001; CD000490.**

NORMAL VAJİNAL FLORA → BV (%20)

AEROBLAR

- Gram (+) basiller:
 - *Lactobacillus* türleri
 - *Corynebacterium* türleri
 - Difteroidler
- Gram (+) koklar:
 - β -hemolitik ve nonhemolitik Streptokoklar (Grup B Streptokok - *S. Agalactiae*)
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - Enterokoklar
- Gram (-) basiller:
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* türleri
 - *Gardnerella vaginalis*

ANAEROBLAR

- Gram (+) basiller:
 - *Clostridium* türleri
- Gram (+) koklar:
 - *Peptococcus* türleri
 - *Peptostreptococcus* türleri
- Gram (-) basiller:
 - *Bacteroides fragilis*
 - *Fusobacterium* türleri
 - *Prevotella* türleri
 - *Mobiluncus* türleri

DIĞER

- *Candida* türleri
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*



BAKTERİYEL VAJİNOZİS

Bakteriyel vajinozis preterm doğum riskini arttırır (OR=2,19).

Leitich, ve ark. Am J Obstet Gynecol 2003

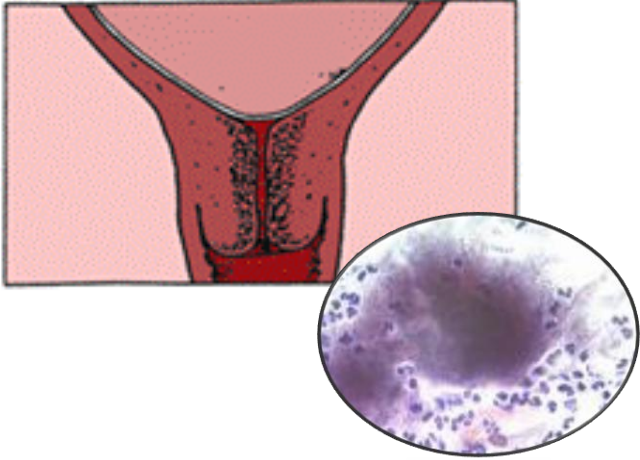


VAJİNAL ENFEKSİYONLARDA ve fFN (+) OLGULARDA AB KULLANIMI ?

- Klebanoff ve ark, 2001
 - *Trichomonas vaginalis* (+)
 - Metronidazol / Plasebo
 - Metronidazol Tx riski arttırmış; RR=1,8 (p<0,05)
- Andrews ve ark, 2003
 - fFN(+)
 - Metronidazol+Eritromisin / Plasebo
 - PTDöğüm öyküsü olanlarda AB Tx riski arttırmış; RR=1,95 (p<0,05)
- Shennan ve ark, (PREMET) 2006
 - fFN(+)
 - Metronidazol / Plasebo
 - Metronidazol Tx riski arttırmış; RR=1,9 (p<0,05)
- **Cochrane Library 2007 Issue 2**

The evidence to date does not suggest any benefit in screening and treating all pregnant women for asymptomatic bacterial vaginosis to prevent preterm birth.

İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON



- *Vajen ve serviksten asendan ilerleme*
- Hematojen yayılım ve transplental geçiş
- Periton boşluğundan transtubal geçiş
- İntrauterin girişimler sırasında inokülasyon

PTD'larda histolojik koryoamniyonit %20-75
Kültür pozitifliği : %30-60
<30 hf PTD'larda, tokolize yanıtızsız PTE'de
ve PEMR'de oranlar daha yüksek

İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON

Klinik koryoamniyonit

- **Ateş**
- **Uterin hassasiyet**
- **Kötü kokulu akıntı**
- **Maternal taşikardi**
- **Uterin kontraksiyonlar**
- **Fetal taşikardi**
- **Fetal distres**

İNTRAAMNİYOTİK ENFEKSİYON

Subklinik koryoamniyonit

- BK >15000/ mm³
- CRP >20 mg/L
- Sedim >60 mm/sa

Amniyosentez

- Gram boyama
- Kültür*
(Aerob, Anaerob ve Mikoplazmalar)
- Glukoz ↓ (<10 mg/dL)
- BK ↑ (>30 /mm³)
- İnterlökin-6, İnterlökin-1β





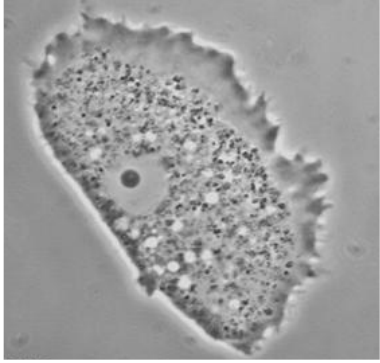
Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery?

Tarım E, Bağış T, Kılıçdağ EB, Sezgin N, Yanık F.
J Perinat Med 33:524-9,2005

Study design: The study was conducted on 216 pregnant women who underwent genetic amniocentesis between the 15th and 18th weeks of gestation. Women with spontaneous preterm delivery before 37 weeks (n=20) and those who delivered at term (n=196) were compared with respect to some maternal and infant characteristics, amniotic fluid C-reactive protein, glucose levels, and amniotic fluid white blood cell counts.

Results: Mean amniotic glucose levels were significantly lower in the preterm delivery group ($P < 0.05$). Amniotic fluid glucose levels of < 46 mg/dL had a sensitivity of 100%.

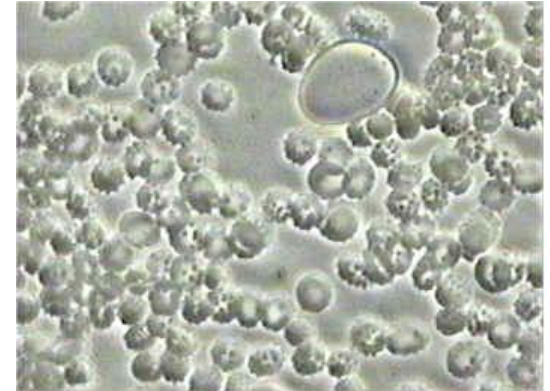
Chlamydia trachomatis ve Mikoplazmalar (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*)



0,3-1 μ

- Zorunlu intraselüler bakterilerdir.
- Konak hücre dışında özel kültür ortamında yaşayabilirler.
- Tetrasiklin ve Makrolid grubu antibiyotikler ile tedavi edilebilirler.

➤ Mikoplazmalar PTD olgularında amniyotik sıvıda en sık rastlanan mikroorganizmalardır.



0,15-0,3 μ

GEN POLİMORFİZMLERİ ve PTE

- IL-1
- TNF- α
- IL-6
- IL-8
- TLR (toll like receptor)-4
- MBL (mannose binding lectin)
ile ilişkili gen polimorfizmleri
 - aşırı inflamatuvar yanıtı açabilir
 - PTE / Servikal değişiklikler / PEMR

→ PRETERM DOĞUM

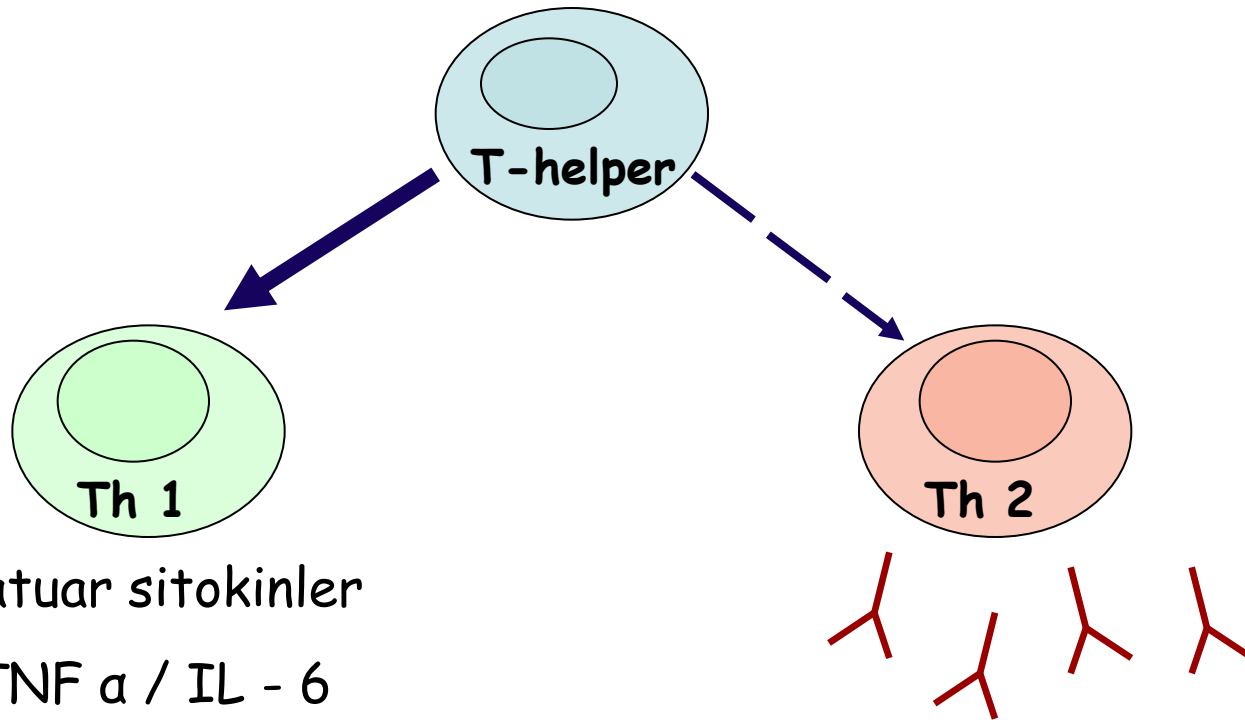
Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review.
Crider KS, et al. *Genet Med* 2005; 7:593-604

GEN POLİMORFİZMLERİ ve PTE

SNP

- EBF 1 $\leftarrow \rightarrow$ B lenfosit fonksiyonları
- EEFSEC $\leftarrow \rightarrow$ Selenoprotein sentezi, antioksidan defans ve inflamatuvar yanıt
- AGTR 2 $\leftarrow \rightarrow$ Anjiyotensin II reseptörü ve apoptozis
- WNT 4 $\leftarrow \rightarrow$ Müllerian kanal gelişimi, androjen sentezinin baskılanması, adrenal bez fonksiyonları

AŞIRI İNFLAMATUAR YANIT



Proinflatuar sitokinler

IL - 1 β / TNF α / IL - 6

→ PG \uparrow ve PR baskılanır → **KONTRAKSİYONLAR**

→ MMP 1,8,9 \uparrow → **SERVİKAL SİLİNME / PEMR**

Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial

- 6295 PTE olgusu: PTEMR veya klinik koryoamniyonit yok
 - Eritromisin 4x250 mg
 - Amoksisilin +Klavulonik asit (250/125 mg) 4x1
 - Eritromisin 4x250mg + Amoksisilin+Klavulonik asit 4x1
 - Plasebo 4x1
- Doğuma kadar veya 10 gün
- **AB tedavisi latent süreyi uzatmamış**

Kenyon et al, Lancet 2001; 357:989-94

ORACLE II

- Uzun dönem sonuçlar: PTE olgularında, PEMR yokluğunda, AB kullanımı serebral palsi (CP) riskini arttırıyor
- Fetal İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Fetal Inflammatory Response Syndrome-FIRS)
 - Preterm Eylem
 - Neonatal morbidite ve beyin hasarı

ANTİBİYOTİK KULLANIMI ile PRETERM EYLEM ve DOĞUMUN ÖNLENMESİ ?

Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev 2013.

- Tokoliz ile birlikte AB verilen olgularda PTD oranlarında, perinatal morbidite ve mortalitede iyileşme olmamış.
- Maternal enfeksiyon (koryoamniyonit veya endometrit) %26 oranında azalmış ($p < 0,05$)

ÖZET

- Enfeksiyonlar ve aşırı inflamatuvar yanıt preterm eylem ve doğum ile ilişkilidir.
- Gebelikte asemptomatik bakteriüri taranmalı ve tedavi edilmelidir.
- Gebelikte BV, Gonokok, *Chlamydia* ve Mikoplazma enfeksiyonları semptomatik ise tedavi edilmelidir.
- PTE olgularında yenidoğan enfeksiyonunu önlemek açısından grup B streptokok taraması ve proflaksisi önerilmektedir.
- PTE olgularında AB kullanımının doğumu geciktirme açısından yararı gösterilememiştir; hatta yapılan çalışmalarda uzun dönem perinatal morbidite daha yüksektir.
- Klinik veya subklinik koryoamniyonit olgularında AB kullanımı maternal morbidite ve mortaliteyi azaltır.

