

# Preterm Eylem ve Normal Doğumda Maternal Serum IL-6 Seviyeleri

## MATERNAL SERUM IL-6 LEVELS IN PRETERM AND TERM LABOR

Fatih GÜÇER\*, Mahmut YÜKSEL\*\*, Füsün VAROL\*\*\*, M. Ali YÜCE\*\*\*, Petek BALKANLI-KAPLAN\*\*\*\*, T. Fikret ÇERMİK\*\*\*\*\*, Turgut YARDIM\*\*\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

\*\*\* Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\*\* Uz.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\*\*\* Uz.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

\*\*\*\*\* Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, EDİRNE

### Özet

**Amaç:** Doğum eylemindeki term gebelerde, korioamnioniti olan ve olmayan preterm eylemdeki gebelerde, maternal serum interlökin-6 (MS IL-6) seviyelerini araştırmak.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne.

**Materyel ve Method:** MS IL-6 seviyeleri, 24-36. gebelik haftalarında, klinik korioamnioniti olan (n=9) ve olmayan (n=38) preterm eylem olgularında ve 37-42. gebelik haftaları arasında doğum eyleminde olan olgularda (n=25) ölçüldü. Preterm (n=25) ve term (n=26) kontrol grupları, kliniğimizde rutin antenatal takiplerini yaptıran olgulardan oluşturuldu. MS IL-6 konsantrasyonları, katı-faz, iki-yönlü ardışık kemiluminesan enzim immünometrik assay yöntemiyle ölçüldü.

**Bulgular:** Term doğum grubundaki olguların median MS IL-6 seviyeleri, term kontrol grubundaki olgulardan istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (16.25 pg/mL vs. 8.5 pg/mL, P= 0.003). Klinik korioamnionitli preterm eylem grubunun median MS IL-6 seviyesi, korioamnioniti olmayan preterm doğum grubundan (n=13) daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistik açıdan anlamlılığa ulaşmadı (26 pg/mL vs. 15.1 pg/mL, P=0.110). Klinik korioamnionitli olgular, hastanede takip edilip doğum yapmayan preterm eylem olgularından (n=25) daha yüksek median IL-6 seviyesi gösterdiler (26 pg/mL vs. 13.2 pg/mL, P = 0,017). Hastanede takip sırasında korioamnionit bulgusu göstermediği halde, preterm doğum yapan hasta grubu, preterm kontrol grubuna nazaran, daha yüksek median MS IL-6 seviyesine sahipti (15,1 pg/mL vs. 7,1 pg/mL, P < 0,0001).

**Sonuç:** MS IL-6 seviyeleri termde doğumda, klinik korioamnioniti olan ve olmayan preterm eylem olgularında artmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Preterm eylem, Preterm doğum, Term, Maternal serum IL-6, Korioamnionitis

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:68-72

### Summary

**Objective:** The aim of this study was to evaluate maternal serum IL-6 (MS IL-6) levels in patients with term and preterm labor associated with and without clinical chorioamnionitis.

**Institution:** Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne.

**Materials and Method:** Maternal serum IL-6 concentrations were determined in patients with preterm labor between 24 and 36 weeks gestation associated with (n=9) or without (n=38) clinical chorioamnionitis and in those with term labor (n=24) between 37 and 42 weeks gestation. The preterm and term control groups consisted of 25 and 26 consecutive healthy patients at routine antenatal visits. Maternal serum IL-6 was measured with a solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme immunoassay.

**Results:** The median maternal serum IL-6 concentrations were significantly elevated in patients with term labor than in the term controls (16.25 pg/mL vs. 8.5 pg/mL, P= 0.003). The median maternal serum IL-6 level for patients with preterm labor with clinical chorioamnionitis was higher than those who delivered during the hospitalization without clinical chorioamnionitis (n=13) but the difference did not reach statistical significance (26 pg/mL vs. 15.1 pg/mL, P=0.110). Patients with clinical chorioamnionitis had significantly elevated median IL-6 level than those with preterm labor who did not delivered during the index hospitalization (n=25) (26 pg/mL vs. 13.2 pg/mL, P= 0.017). The median maternal serum IL-6 level for patients who had preterm delivery without chorioamnionitis during the hospitalization was 15.1 pg/mL compared with 7.1 pg/mL in the preterm control group (P<0.0001).

**Conclusion:** MS IL-6 concentrations are elevated in patients with term labor and preterm labor with or without clinical chorioamnionitis.

**Key Words:** Preterm Labor, Preterm Delivery, Term, Maternal serum interleukin-6

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:68-72

**Geliş Tarihi:** 15.06.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Fatih GÜÇER  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
22030, EDİRNE

Preterm doğum eyleminin patogenezi birçok olguda net olmamakla birlikte, bakteriyel infeksiyonların ve bunlara inflamatuvar sitokinlerle olan cevabın, preterm doğum eyleminin etyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Asemptomatik ve semptomatik bakteriyel infeksiyonlar, intrauterin dokularda inflamasyona neden olmakta ve uterotonik olan prostaglandinlerin yapımının artmasına neden olmaktadır (1-4). İnflamatuvar sitokinler ise, prostaglandin sentezinde rol oynayan mediatörlerdendir (5).

İnterlökin-6 (IL-6) 212 aminoasitten oluşan fosfolipoprotein yapısında inflamatuvar bir sitokindir. IL-6, fibroblastlar, keratinositler, T hücreleri, monositler, makrofajlar, amnion epitel hücreleri, koryon, desidual hücreler ve plasenta gibi çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Bu sitokin, lokal inflamasyonu artırmaktadır ve prostaglandin yapımını stimule etmektedir (5). Semptomatik ve asemptomatik bakteriyel infeksiyonu olan preterm eylemli olgularda, amniyotik sıvıda (6-8) ve umbilikal kordonda (9,10) yüksek IL-6 seviyeleri yüksek bulunmuştur. Amniyotik sıvı IL-6 seviyesini belirlemek için, amniyosentez gibi invazif bir işlem gerekmektedir. Ayrıca, erken membran rüptürlü olgularda, amniyon sıvısının azalmasından dolayı, amniyosentez işlemi uygulamak da teknik olarak zor olabilmektedir.

Bu çalışmayla, inflamatuvar sitokin olan IL-6, term gebelerde doğum eylemi sırasında ve preterm eylemi olan gebelerin korioamnioniti olan ve olmayanlarında araştırılarak, doğum ve korioamnionitis ile ilgili olarak önemi vurgulandı.

### Materyel ve Metod

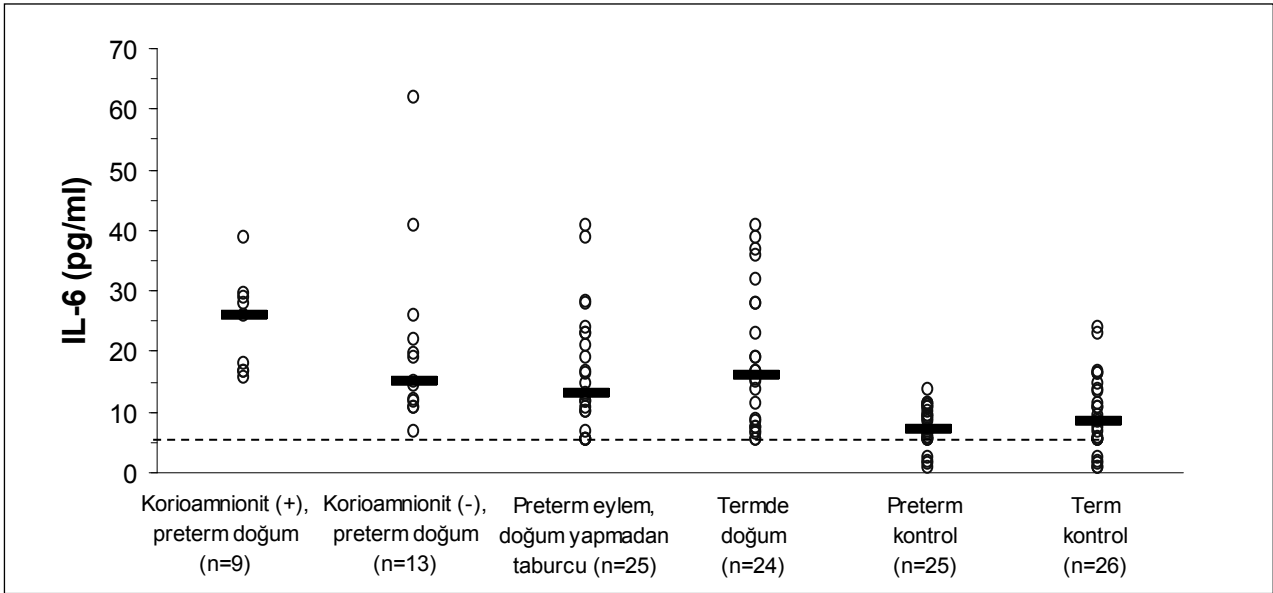
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına 1998 - 1999 yılları arasında, 24 - 42. gebelik haftalarında başvuran gebelerin çalışma kriterlerine uygun olanları, çalışmaya alındı. Preeklampsili, eklampsili olgular, çoğul gebelikler, plasenta previa, ablasyo plasentalı olgular, ileri derecede gelişme geriliği gösteren olgular, intrauterin fetal kayıplar, semptomatik üriner sistem ve diğer sistemik infeksiyonlu olgular, servikal kanalın 4 cm veya daha fazla dilate olduğu olgular, bilinen uterus anomalisi veya myomu olan olgular çalışmaya alınmadı. Hamileliğin birinci trimesterinde veya erken ikinci trimesterinde, ultrasonografi ile hamilelik yaşı saptanmış olan olgular çalışma kapsamına alındı. Erken membran rüptürü tespit edilen olgular çalışma dışı bırakılmadı. Kontraksiyonlar ile kliniğimize başvuran olgulardan, her hangi bir ilaç uygulanmasından evvel, çalışma için maternal kan örneği alındı.

Çalışma grubu 24.-36. gebelik haftalarında olan, klinik korioamnioniti olan (n=9) ve olmayan (n=38) preterm doğum eylemi olgularından ve 37.-42. gebelik haftalarında doğum eyleminde olan gebelerden (n=24) oluştu-

ruldu. Preterm (n=25) ve term (n=26) kontrol grupları, 24.-36. ve 37.-42. gebelik haftalarında olup kliniğimizde rutin antenatal takiplerini yaptırmak için başvuran sağlıklı gebelerden oluşmaktadır. Preterm grubundaki olguların tümü, kliniğimizde yatarak tedavi görmesi gereken vakalardı. Bu gruptaki hastalarda, düzenli olarak gelen ve 4 cm veya altında servikal dilatasyona ve/veya belirgin efasmana neden olan kontraksiyonlar mevcut idi. Preterm grubundaki hastalara, klinik olarak korioamnionit saptananlar hariç olmak üzere, standardize bir protokole uygun olarak, intravenöz hidrasyon ile ritodrin ve isoptinden oluşan bir tokoliz uygulandı. Bu grupta, gebelik haftası 34. haftayı tamamlamamış olan ve klinik olarak korioamnionit saptanmayan olgulara, akciğer maturasyonunu indüklemek için betametazon 2x2 intramusküler 24 saat arayla verildi. Bu doz 34. gebelik haftası tamamlanana kadar, haftada bir kez tekrarlandı. Preterm grubunda, klinik olarak korioamnionit tanısı konan vakalara tokoliz uygulanmadı. Klinik korioamnionit tanısı, maternal ateş (>38° C), maternal ve/veya fetal taşikardi, maternal lökosit sayısının 15,000/ml üstünde olması, kokulu vajinal akıntı, uterus hassasiyeti kriterlerinin en az ikisinin bir arada olması ile konuldu. Preterm grubundaki olgulara, korioamnionit bulgusundan bağımsız olarak rutin intravenöz antibiyotik uygulandı. Preterm grubundaki olguların 17'sinde erken membran rüptürü mevcuttu. Klinik olarak korioamnioniti olmayan 38 preterm doğum eylemi olgusunun 13'ü hospitalizasyon esnasında doğum yaptı. 25 olgu ise preterm doğum yapmadan taburcu edildi. Klinik korioamnionitli olguların 7'sinde, hospitalizasyonda korioamnionitsiz preterm doğum yapan olguların 6'sında, hospitalizasyonda doğum yapmadan taburcu edilen olguların 4'ünde, hastaneye yatış esnasında erken membran rüptürü teşhis edildi.

Anne venöz kan örnekleri antikoagülan ilave edilmemiş kuru tüpe alındıktan sonra -20°C sıcaklıkta saklandı. Çalışmadan önce bütün örneklerin oda sıcaklığına (15-18°C) gelmeleri beklenerek dikkatli bir şekilde çevrilerek karıştırıldı. Bütün serumlar çalışmalar arası olası farklılıktan kaçınmak amacıyla aynı gün incelendi. IL-6 düzeyleri katı-faz, iki-yönlü ardışık kemilüminessan enzim immünometrik assay yöntemiyle ölçüldü (IMMULITE® IL-6, DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION USA; BIODPC İSTANBUL/ TÜRKİYE). Prosedürde kullanılan antikorların çalışma içi değişim katsayısı (intraassay coefficient variation) %3,6-6,2 ve çalışmalar arası değişim katsayısı (interassay coefficient variation) ise %5,4-9,6 değerleri arasındaydı. Bu yöntem ile ölçülebilen en düşük IL-6 düzeyi 5pg/ml idi.

Maternal serum IL-6 seviyeleri gruplar arasında heterojen dağılım gösterdiğinden, istatistiki değerlendirme için non-parametrik test (Mann-Whitney U testi) kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS- 9.0 programıyla yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.



**Şekil 1.** Preterm doğum yapan klinik korioamnionitli olgularda (n=9), hospitalizasyon esnasında korioamnionitsiz preterm doğum yapan olgularda (n=13), hospitalizasyon esnasında preterm doğum yapmadan taburcu edilen preterm eylemli olgularda (n=25), termde doğum yapan olgularda (n=24), preterm (n=25) ve term kontrol grublarında (n=26) maternal serum IL-6 değerlerinin dağılımı görülmektedir. Median değerler horizontal çizgi ile belirtilmiştir. En düşük ölçülebilir IL-6 düzeyi 5 pg/ml dir ve kesik çizgilerle gösterilmiştir.

## Bulgular

Çalışma gruplarına göre, maternal serum IL-6 seviyelerinin dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. Term doğum eylemindeki olgular, term kontrol grubundaki olgulardan istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek IL-6 seviyesine sahiptiler [median 16.25 pg/mL (range 5.5-41 pg/mL) vs. median 8.5 pg/mL (range 0-24 pg/mL),  $P = 0.003$ ]. Preterm kontrol grubu ile term kontrol grubu arasında, serum IL-6 seviyeleri yönünden bir fark gözlenmedi [median 7.1 pg/mL (range 0-14 pg/mL) vs. median 8.5 pg/mL (range 0-24 pg/mL),  $P = 0.369$ ].

Klinik korioamnionitli preterm doğum grubunda, median maternal serum IL-6 seviyesi, hospitalizasyon esnasında korioamnionit bulgusu olmadan doğum yapan preterm grubundan daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi [median 26 pg/mL (range 16-39 pg/mL) vs. median 15.1 pg/mL (range 7-62 pg/mL),  $P = 0.110$ ]. Klinik korioamnionitli olgular, hospitalizasyonda preterm doğum yapmadan taburcu edilen olgulardan daha yüksek IL-6 seviyesine sahiptiler [median 26 pg/mL (range 16-39 pg/mL) vs. median 13.2 pg/mL (range 5.5-41 pg/mL),  $P = 0.017$ ]. Hospitalizasyon esnasında korioamnionitsiz preterm doğum yapan ve preterm doğum yapmadan taburcu edilen hasta gruplarının IL-6 seviyeleri arasında bir fark gözlenmedi [median 15.1 pg/mL (range 7-62 pg/mL) vs. median 13.2 pg/mL (range 5.5-41 pg/mL),  $P = 0.447$ ]. Hospitalizasyon esnasında korioamnionitsiz preterm doğum yapan hasta grubu, preterm kontrol grubundan daha yüksek serum IL-6 seviyesine sahipti [median 15.1 pg/mL (range 7-62 pg/mL) vs. median 7.1 pg/mL (range 0-14 pg/mL),  $P < 0.0001$ ].

## Tartışma

Bizim çalışmamızda, maternal serum IL-6 seviyeleri, hospitalizasyon esnasında preterm doğum yapan olgularda, preterm kontrol grubuna nazaran daha yüksek bulunmuştur. Hasta grubumuzda, klinik olarak korioamnionitli olgular en yüksek maternal serum IL-6 seviyesine sahiptiler. Klinik korioamnionitli olgular, hospitalizasyon esnasında korioamnionit bulgusu olmadan doğum yapan preterm eylemli olgulardan daha yüksek median IL-6 seviyelerine sahip olmalarına rağmen, aradaki fark istatistiki olarak bir anlamlılık göstermedi. Hospitalizasyonda korioamnionitsiz preterm doğum yapan hasta grubu, preterm kontrol grubundan daha yüksek serum IL-6 seviyesine sahipti. Ayrıca, termde doğum eyleminin başlaması ile maternal serumda IL-6 seviyesinde yükselme olduğunu gözlemledik.

Laham ve arkadaşları (11) preterm ve term gebeliklerde maternal plazma IL-6 seviyelerini incelemişler ve IL-6 seviyesinin sadece preterm eylem grubunda artmış olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada, termde doğum eyleminde olan ve termde doğum eyleminde olmayan gebelerde IL-6 seviyeleri arasında bir fark bulunmamıştır. Laham ve arkadaşları (11), sonuç olarak preterm doğum eylemi ile termde normal doğum eyleminin biyokimyasal olarak farklı antiteler olduğunu bildirmişlerdir. Fakat klinik korioamnionitli olgular, aynı çalışmadaki diğer preterm eylemli olgular ile birlikte incelenmiştir. Bizim çalışmamızda, klinik korioamnionitli olgular, diğer preterm eylemli olgulardan ayrı bir grup olarak incelenerek, bu olguların daha yüksek maternal serum IL-6 seviyelerine sahip oldukları dikkati çekti. Benzer şekilde, Murtha ve arkadaşları (12), erken membran rüptürü,

linik veya sublinik korioamnionitli preterm olguların, erken membran rüptürü, korioamnionitsiz preterm olgulara göre istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek maternal serum IL-6 seviyeleri gösterdiğini bulmuşlardır. Buna karşın, diğer bir çalışmada umbilikal kordon serum IL-6 seviyeleri korioamnionitli preterm doğum grubunda, korioamnionitsiz preterm doğum grubuna nazaran anlamlı yüksek bulunurken, iki grup arasında maternal serum IL-6 seviyeleri açısından önemli bir farklılık bulunmamıştır (9). Bu sonuçlara benzer şekilde, Salafia ve arkadaşları (13), fetal serum IL-6 seviyelerinin korioamnionitli olgularda yüksek olduğunu fakat maternal serum IL-6 seviyelerinin korioamnionitli ve korioamnionitsiz gebelikler arasında farklı olmadığını bildirmişlerdir (13). Yeni bir çalışmada ise, korioamnionitsiz term gebeliklerde, umbilikal kordon IL-6 seviyeleri ölçülmüş ve doğumun başladığı olgularda ve fetal distresli olgularda umbilikal kord IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (14).

Gebe olmayan kadınlarda serumda IL-6 saptanamaz iken, normal sağlıklı gebeliklerde, birinci trimesterde maternal serumda IL-6 ölçülebilmiş ve maternal serum IL-6 konsantrasyonlarının termde, birinci trimesterden anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (15). Bu çalışmada, maksimum IL-6 seviyesi normal doğum eylemi esnasında gözlenmiş ve bu seviyenin termde doğum eylemi başlamadan önceki seviyeden istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (15). Greig ve arkadaşları (16), normal gebelik esnasında ve preterm/term doğum eyleminde maternal serum IL-6 seviyelerini incelemişler fakat klinik olarak korioamnionitli olguları çalışma dışı bırakmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, termde doğum eyleminde olan olgularda, termde doğum eyleminde olmayanlara göre daha yüksek maternal serum IL-6 seviyesi bulmuşlardır. Preterm doğum eylemi nedeniyle hospitalize edilen ve doğum yapmadan taburcu edilen olgular ile preterm kontrol grubu arasında, maternal serum IL-6 seviyeleri yönünden bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da preterm eylem nedeniyle hospitalize edilen ve hospitalizasyon sırasında preterm doğum yapan ve yapmayan olgular arasında IL-6 seviyeleri anlamlı bir farklılık göstermiyordu, ancak bu olgular preterm kontrol grubundan daha yüksek IL-6 seviyesine sahiptiler.

Preterm doğum eyleminde maternal serum IL-6 seviyeleri incelendiğinde, çelişkili sonuçların var olduğu gözlenmektedir. Bunda rol oynayan en önemli faktörlerin, çalışmalarda IL-6'yi ölçen farklı test yöntemlerinin ve kitlerinin kullanılmış olması, kanda erimiş olarak bulunan IL-6 reseptörlerinin (soluble IL-6 reseptörleri) varlığı ve bunların maternal serumdaki IL-6'yi nötralize etmelerinin olduğu düşünülebilir.

Maternal serum IL-6 seviyesinin preterm doğum eyleminde ve termdeki doğum eyleminde yüksek olduğu hem bizim çalışmamızda hem de diğer literatürdeki bazı çalışmalarda gözlenmiştir. Bu yükselme, bizim çalışmamızda özellikle klinik korioamnionitli olgularda en fa-

zla idi. Enfeksiyonun eşlik etmediği preterm doğumlarda ve termdeki doğumlarda IL-6'nın yükselmesinin, doğumun başlamasına sekonder olarak mı geliştiği veya doğumu başlatan mekanizmalardan birinin maternal serumda IL-6'nın yükselmesi olduğu kesin olarak bilinmemekle birlikte, travayın ilerlemesi ile orantılı olarak serum IL-6 seviyelerinin artmadığı bir çalışmada bildirilmiştir (16).

Maternal serum IL-6 değerleri, preterm doğum tehdidi nedeniyle hospitalize edilen, servikal olgunlaşması ve açıklığı olan olgularda ve preterm doğum yapanlarda yükselmektedir. Bu yükselme, özellikle enfeksiyonun eşlik ettiği olgularda en üst düzeye ulaşmaktadır. Bu sonuçlar, hem preterm doğumun hem termde normal doğumun başlamasında inflamatuvar reaksiyonun rol oynadığını ve bu inflamatuvar reaksiyonun özellikle enfeksiyonun eşlik ettiği olgularda en üst düzeye çıktığını göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Romero R, Emamian M, Wan M. Prostaglandin concentrations in amniotic fluid of women with intra-amniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1461-7.
2. van der Elst C, Lopez-Bernal A, Sinclair-Smith C. The role of chorioamnionitis and prostoglandins in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 672-6.
3. Dudley DJ, Trautman MS, Edwin SS, Lundin-Schiller S, Mitchell MD. Biosynthesis of interleukin-6 by cultured human chorion laeve cells: regulation by cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1081-6.
4. Dudley DJ, Trautman MS, Araneo BA, Edwin SS, Mitchell MD. Decidual cell biosynthesis of interleukin-6: regulation by inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 884-9.
5. Mitchell MD, Dudley DJ, Edwin SS, Schiller SL. Interleukin-6 stimulates prostoglandin production by human amnion and decidual cells. *Eur J Pharmacol* 1991; 192: 189-91.
6. Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A, Grossman JH. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 901-11.
7. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Diamond MP, Kenney JS, Ramirez M, Fidel PL, Sorokin Y, Cotton D, Sehgal P. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 169: 805-16.
8. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1035-44.
9. Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1345-51.
10. Smulian JC, Vintzileos AM, Lai YL, Santiago J, Shen-Schwarz S, Campbell WA. Maternal chorioamnionitis and umbilical vein interleukin-6 levels for identifying early neonatal sepsis. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 88-94.
11. Laham N, Rice GE, Bishop GJ, Hansen MB, Bendtzen K, Brennecke SP. Elevated plasma interleukin 6: A biochemical marker of human preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36: 145-47.
12. Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Johnson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence

- of infection. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 966-9.
13. Salafia CM, Sherer DM, Spong CY, Lencki S, Eglinton GS, Parkash V, Marley E, Lage JM. Fetal but not maternal serum cytokine levels correlate with histologic acute placental inflammation. Am J Perinatal 1997; 14: 419-22.
14. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumor necrosis factor- $\alpha$  cord blood levels in noninfected full-term neonates. Br J Obstet Gynecol 2000; 107: 420-25.
15. Opsjon SL, Wathen NC, Tingulstad S, Wiedswang G, Sundan A, Waage A, Austgulen R. Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993, 169: 397-404.
16. Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WNP, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. Obstet Gynecol 1997; 90: 465-9.