Erken doğumun öngörülmesi
Yeni neler var?

Prof. Dr. Sabahattin ALTUNYURT

Dokuz Eylül Üniversitesi
Kadın Hast.ve Doğum AD

Perinatoloji BD

2017

Erken Doğum (ED) - Neden önemli?

Dünya çapında

gelişmiş ve az gelişmiş ülkelerde
ortak sorun

Doğumların %5-13'ü ED

Dünyada her yıl 15 milyon prematür bebek doğuyor.

Neonatal morbidite ve mortalitenin

EN ÖNEMLİ NEDENİ

Erken doğum (ED) öngörüsü- Neden önemli ?

- Erken doğuma ilerlemeyecek olgularda gereksiz yatışlar ve tedaviler önlenir.
- Erken doğuma ilerleyecek olguların tedavisi ile prematurite ilişkili sonuçların ve neonatal komplikasyonların önlenmesi veya azaltılması sağlanır.

Öykü

- ED için **en önemli risk faktörü** hâlâ **Geçirilmiş ED Öyküsü**

Maternal karakteristikler

Düşük Sosyoekonomik durum

Etnik köken

Sigara	(O.R: 3.21; 95%CI 1.42-7.23)
Düşük Vücut Kitle İndeksi	(O.R: 1,35; 95%CI:1.14-1.60)
Yüksek Vücut Kitle İndeksi	(O.R: 1.26; 95%CI: 1.15-1.37)
IVF gebelikleri	(R.R: 2.13 95% CI: 1.26-3.61)
Periodontal hastalıklar	(R.R: 1.6; 95% CI 1.1-2.3)

Servikal cerrahi –transformasyon zonunun >15mm eksizyonu

(R.R: 2.04 95%CI 1.41-2.96)

Önceki gebelikte ED Öyküsü

Sonraki gebelikte tekrarlama riski ortalama %20 (%15.8-%30.2)

Kazemier BM et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. BJOG. **2014** Sep;121(10):1197-208.

Önceki gebelikte **doğum haftası küçüldükçe** risk artar

Önceki gebeliklerde **spontan ED sayısı arttıkça** risk artar

Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2010 Aug;203(2):89-100.

Risk faktörü skorlama sistemi

Riks faktörleri 4 gruba ayrılıyor: skor >10 yüksek risk

Sosyoekonomik,

Medikal öykü,

Günlük alışkanlıklar

Var olan gebelikle ilişkili sorunlar

Obstet Gynecol. 1980 Jun;55(6):692-5.

System for predicting spontaneous preterm birth.

Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC.

Risk faktörü belirleme ve önleme denemeleri başarısız olmuştur.

Preterm doğum olgularının büyük çoğunluğu düşük riskli grupta

Fizik muayene

Bakteriyel vaginozis (R.R: 2.19; 1.54-3.12)

Servikal uzunluk ölçümü

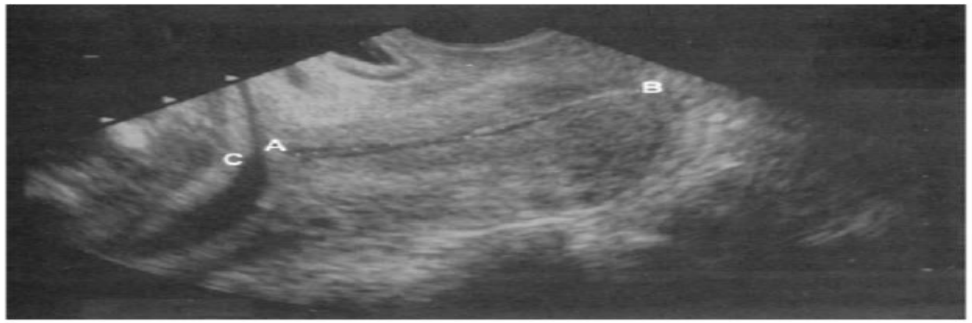
*20-22.haftalarda yapılan servikal uzunluk ölçümünde saptanan KISA SERVİKS spontan ED riskinde artış ile birliktedir.

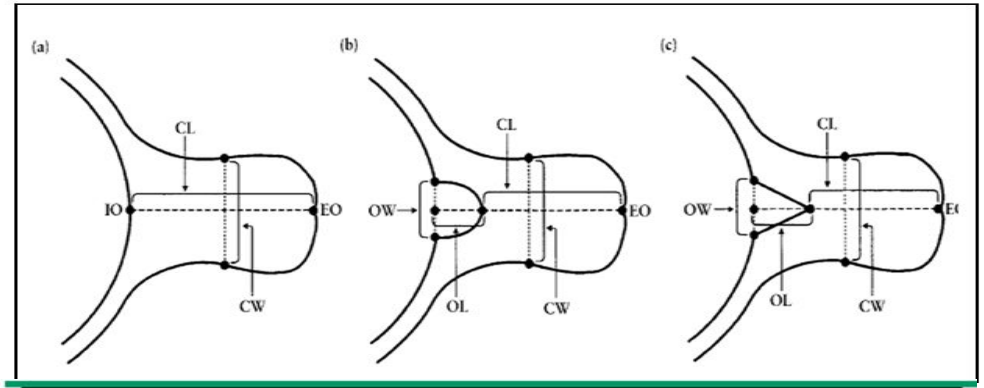
***≤35 mm** Cx olan gebelerde ilave risk faktörü yokluğunda spontan ED riski %13 →(R.R: 2.35; 95%CI :1.42-3.89)

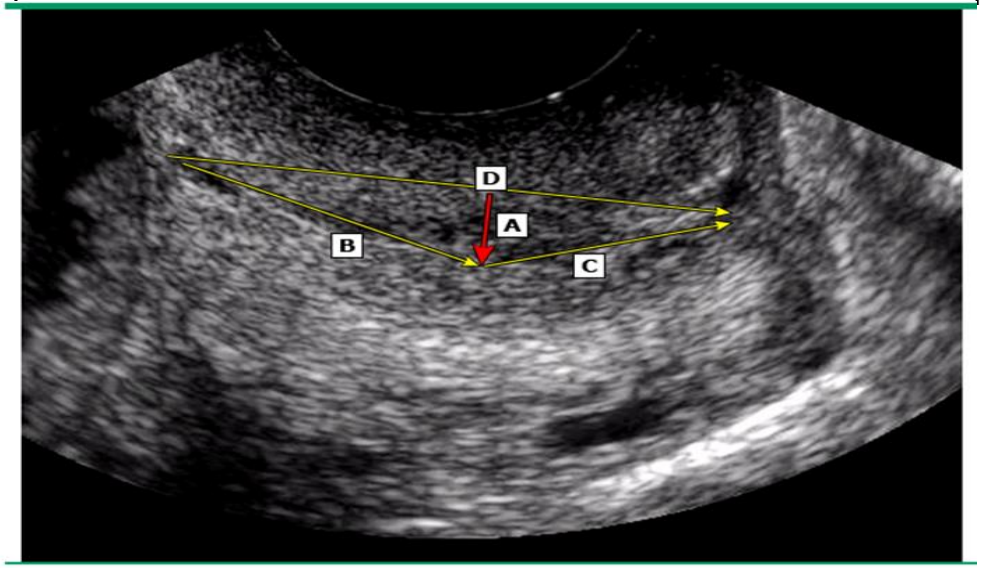
***<26 mm** Cx spontan ED için →R.R: 6.19; CI:3.84-9.97

Yöntem

- Mesane boş olmalı
- Transduser ön fornikse yerleştirilir
- Ön servikal dudağa bası uygulanmamalı (3 cm uzaklıkta)
- Sagital uzun eksen görüntü,
- İnternal ve eksternal os arasında endoservikal kanal
- Kaliperler internal ve eksternal os'un çentiklerine yerleştirilir (kapalı serviks)
- İki yöntemle ölçülür; tek çizgi, iki ayrı çizginin toplamı
- Serviks açıksa, hunileşmenin ucu – eksternal os
- Uterus T, U ve Y şeklinde olabilir
- En az 3 ölçüm – en kısa olanı seç







Evaluation of cervical length in a patient with a curved cervix. If the widest distance (A, red arrow) between the yellow lines is greater than 5 mm, use the sum of B and C as the best measurement of cervical length. If less than or equal to 5 mm, use D as the best measurement of cervical length.

Servikal uzunluk taraması / tartışmalı başlıklar

Transvaginal USG ile servikal uzunluk aralıklı/seri takibi= **kısalma takibi** ED öngörüsünde **başarılı bulunmamıştır**.

Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: **a systematic review and metaanalysis**. Am J Obstet Gynecol. **2015** Dec;213(6):789-801.

Düşük riskli gebe grubunda **herkese tarama** yapılması tartışmalıdır ve önerilmemektedir.

Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. Obstet Gynecol. **2014** Sep;124(3):520-5.

Servikal uzunluk taramasını **sadece bir veya daha fazla risk faktörü olan gebelere** uygulamak duyarlılığı %62 den %96 ya yükseltir.

Ancak kısa serviksi olan olguların **%40** kadarı tanı alamaz/kaçırılır.

van der Ven J, et al. The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. **2015** Nov;94(11):1223-34.

İkiz gebelerde ED öngörüsü Biyofiziksel testler

- Servikal uzunluk/ Zamanla değişim takibi

7 çalışma 1004 hasta

Servikste ‘Kısalma’ kriterleri biribirinden oldukça farklı

(1.5 mm kısalma, 2.5 mm kısalma veya %25 kısalma)

<28 hafta ED <36 hafta ED gibi farklı sonuçlar bakılmış

Prediktif performanslar da geniş aralıklarda saptanmış

Sens: %15-75 Spec: %70-90 +L.R:1.6-5.5 –L.R: 0.3-0.8

7 çalışmanın 5’inde Servikal uzunluk seri ölçümleri ile kısalma takibi 18-24.haftalar arasında tek ölçümden daha başarılı bulunmamıştır.

İkiz gebelerde ED öngörüsü
Biyofiziksel testler

- TV USG servikal hunileşme (18-26 haftalarda)

5 çalışma Asemptomatik gebelerde 2 çalışma EDT olgularında

Funneling (hunileşme) tanımları nispeten farklı

<32 <35 < 37 hafta doğum gibi farklı sonuçlar çalışılmış

Sens: %24-53 Spec: %87-94 +L.R: 2.2-6.1 –L.R: 0.5-0.8

EDT olgularında hunileşmeyi çalışan araştırmalarda olgu sayısı oldukça az n=26

<34 <37 hafta doğum gibi farklı sonuçlar çalışılmış

Sens: %25-60 Spec: %79-86 +L.R: 1.2-4.2 –L.R: 0.5-1.0

TV USG servikal hunileşme hem asemptomatik olgularda hem de semptomatik (EDT) olgularda ED öngörüsünde klinik olarak yararlı bir test değildir.

İkiz gebelerde ED öngörüsü
Biyofiziksel testler

- Evde uterin aktivite monitorizasyonu (EUAM)

Asemptomatik ikizlerde EUAM ile ED öngörü gücünü çalışan tek araştırma

22-24.haftadan 36.haftaya kadar haftada 2 günden az ve günde 2 kez den az olmayacak şekilde kontraksiyon kayıtları alınmış

<35 hafta ED için öngörü gücü oldukça düşük

Asempomatik ikizlerde ED öngörü gücü oldukça düşüktür.

Newman RB et al.A prospective masked observational study of uterine contraction frequency in twins. Am J Obstet Gynecol. 2006 Dec;195(6):1564-70.

Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 15;2:CD006172.

Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. Am J Obstet Gynecol. **2014** Dec;211(6):583-95.

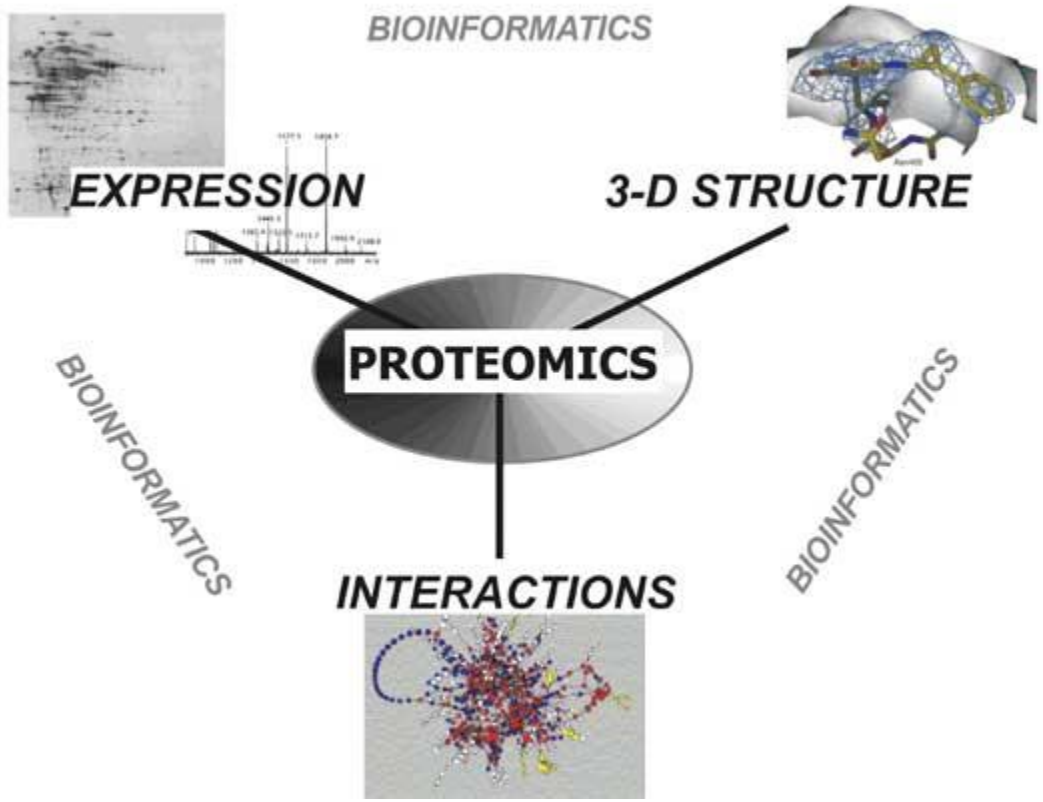
Laboratuar

*Klasik analizler:

Fetal Fibronektin – phIGFBP-1

*Proteomiks çalışmaları

*Mikrobiata çalışmaları



Tükrük östriol düzeyi

Öngörü degeri risk skorlama sisteminden ↑

Gözlemsel çalışmalarda maternal ve tükrük E3 düzeyi ↑

Ancak, östriol düzeyleri diurinal ritm gösterir

Table 3. Predictive Accuracy of Salivary Estriol

	Sensitivity	*Specificity*	*PPV*	*NPV*	*RR*
Low-risk population					
Single positive test	50%	81%	7	98	4.0
Second positive test	42%	93%	14	98	8.5
High-risk population					
Single positive test	64%	68%	14	96	3.4
Second positive test	46%	90%	26	96	5.8

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; RR, relative risk.
Adapted and reprinted with permission from the American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstetrics and Gynecology, 2000, 96:490-497).[28]

Fetal fibronektin

Fetal fibronektin testinin Asemptomatik olgularda klinik yararını destekleyen sağlam bir veri yoktur.

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, **The American College of Obstetricians and Gynecologists**. Practice bulletin no. 130: **prediction and prevention of preterm birth.** Obstet Gynecol. **2012** Oct;120(4):964-73.

Erken doğum tehdidi olgularında
Fetal fibronektin bakılması yararlı mıdır?

Tekil gebeliklerde EDT olgularında

Tedavi maliyetlerinde artış dışında etkisi veya katkısı yoktur.

Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol. **2016** Oct;215(4):431-8.

Çoğul gebeliklerde Fetal fibronektin

- Meta-analiz (11 çalışma-1009 asemptomatik ikiz gebe)

Fetal fibronektin ikiz gebeliklerde daha az başarılı

Sensitivite: 33-39% Spesifite:80-94% +LR: 2.0-5.1 ve –L.R: 0.7-0.8

Conde-Agudelo A, Romero R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. **2010** Dec;23(12):1365-76.

- Güncel bir retrospektif çalışma

<32.hafta ED öngörüsünde hayal kırıklığı oluşturan sonuçlar

Bergh E, Rebarber A, Oppal S, Saltzman DH, Klauser CK, Gupta S, Fox NS. The association between maternal biomarkers and pathways to preterm birth in twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med**. 2015** Mar;28(5):504-8.

Servikal fosforile insülin like growth faktör bağlayıcı protein 1 (phIGFBP-1)

phIGFBP-1 gebelik boyunca desidualize endometrial hücreler tarafından sentezlenir.

Uterin kontraksiyonlar ile koryodesidual arayüzde doku yıkımı ortaya çıktığında servikal sekresyonlara daha fazla salınmaya başlar.

2001 yılında Kekki ve ark. ile Kurkinen-Raty ve ark. semptomatik kadınlarda yüksek düzeylerdeki servikal phIGFBP-1 'in ED riskini öngörebildiğini rapor etmesi ile çok sayıda akademik araştırma ve klinik uygulamaya ait bir **süreç başladı**.

Kekki M et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand. **2001** Jun;80(6):546-51.

Kurkinen-Räty M et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. BJOG. **2001** Aug;108(8):875-81.

Fetal fibronektine göre, semen veya idrar ile kontaminasyondan etkilenmeme, daha ucuz ve daha hızlı bir test olma gibi **birçok avantajı** vurgulanmıştır.

Asemptomatik olgularda
ED öngörüsünde
Servikal fosforile **İnsulin like growth factor binding protein-1** (phIGFBP-1) testi

- Güncel bir **meta-analiz**de **43 çalışma** dahil edilmiş

15 çalışma (n=6583) Asemptomatik gebelerde
34 çalışma (n=3620) EDT olgularında

Servikal phIGFBP-1 testinin **Asemptomatik gebelerde**
ED öngörüsünde etkinliği DÜŞÜK
Sensitivite: %14-47
Spesifite: %76-93
+L.R: 1.5-4.4
-L.R: 0.6-1.0

Conde-Agudelo A, **Romero R**. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. **2016** Jan;214(1):57-73.

Semptomatik olgularda ED öngörüsünde Servikal fosforile **İnsulin like growth factor binding protein-1** (phIGFBP-1) testi

- Servikal phIGFBP-1 testinin **EDT mevcut olgularda**
  ED öngörüsünde de etkinliği DÜŞÜK

İlk 7 günde doğum ve ilk 14 günde doğum

Sensitivite: %60-68

Spesifite: %77-81

+L.R: 2.7-3.5

-L.R: 0.4-0.5

EDT olgularında **Negatif testin ilk 48 saatte doğum olmayacağına dair öngörü gücü** de **ORTA-DÜŞÜK**

-L.R: 0.28 tüm olgularda

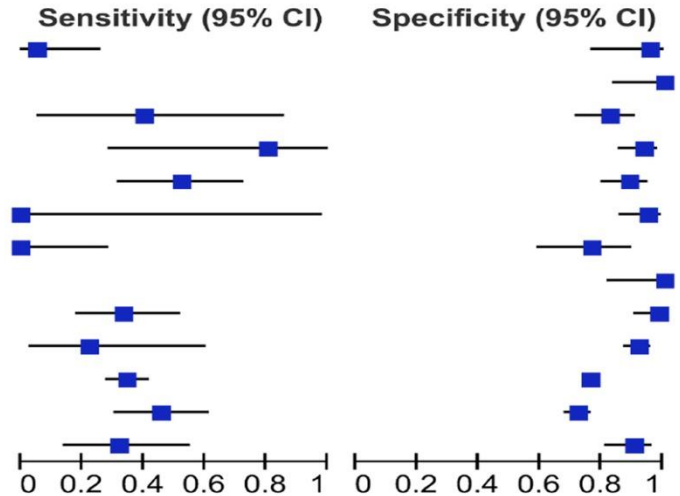
-L.R: 0.23 tekil gebeliklerde

Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. **2016** Jan;214(1):57-73.

A Asymptomatic women

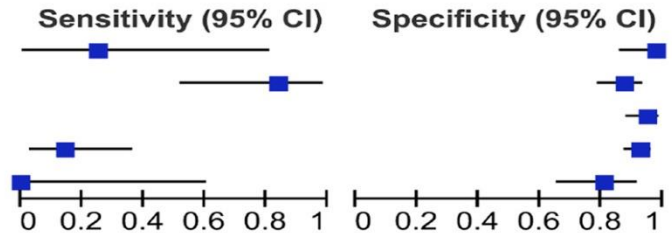
***ph*IGFBP-1 to predict preterm birth <37 weeks in asymptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Adeyemi 2010	1	1	18	20	0.05 [0.00, 0.26]	0.95 [0.76, 1.00]
Akercan 2004	0	0	0	20	Not estimable	1.00 [0.83, 1.00]
Altinkaya 2009	2	12	3	56	0.40 [0.05, 0.85]	0.82 [0.71, 0.91]
Balic 2008	4	5	1	70	0.80 [0.28, 0.99]	0.93 [0.85, 0.98]
Bittar 2007	13	9	12	70	0.52 [0.31, 0.72]	0.89 [0.79, 0.95]
Kekki 2001	0	3	1	54	0.00 [0.00, 0.97]	0.95 [0.85, 0.99]
Khambay 2012	0	8	11	26	0.00 [0.00, 0.28]	0.76 [0.59, 0.89]
Lembet 2002	0	0	0	18	Not estimable	1.00 [0.81, 1.00]
Paternoster 2000	11	1	22	54	0.33 [0.18, 0.52]	0.98 [0.90, 1.00]
Paternoster 2007	2	15	7	169	0.22 [0.03, 0.60]	0.92 [0.87, 0.95]
Rahkonen 2010	65	1150	124	3645	0.34 [0.28, 0.42]	0.76 [0.75, 0.77]
Riboni 2012	20	125	24	322	0.45 [0.30, 0.61]	0.72 [0.68, 0.76]
Rolnik 2013	7	7	15	64	0.32 [0.14, 0.55]	0.90 [0.81, 0.96]



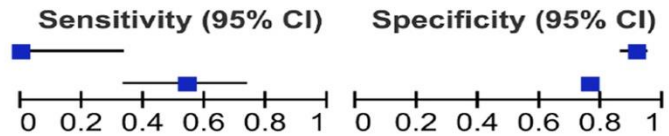
***ph*IGFBP-1 to predict preterm birth <34 weeks in asymptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Adeyemi 2010	1	1	3	35	0.25 [0.01, 0.81]	0.97 [0.85, 1.00]
Bittar 2007	10	12	2	80	0.83 [0.52, 0.98]	0.87 [0.78, 0.93]
Eroglu 2007	0	5	0	85	Not estimable	0.94 [0.88, 0.98]
Fichera 2014	3	14	18	162	0.14 [0.03, 0.36]	0.92 [0.87, 0.96]
Khambay 2012	0	8	4	33	0.00 [0.00, 0.60]	0.80 [0.65, 0.91]



***ph*IGFBP-1 to predict preterm birth <32 weeks in asymptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Fichera 2014	0	17	9	171	0.00 [0.00, 0.34]	0.91 [0.86, 0.95]
Rahkonen 2010	14	1206	12	3752	0.54 [0.33, 0.73]	0.76 [0.74, 0.77]

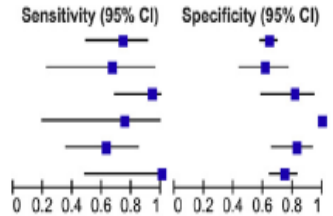


B

Women with an episode of preterm labor

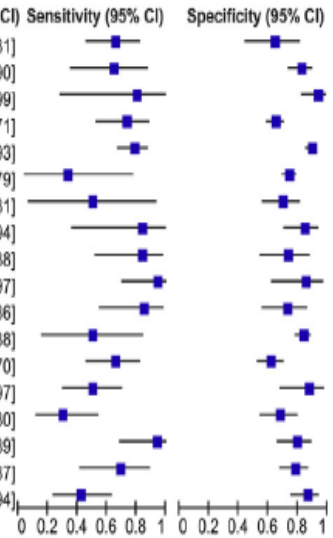
***ph*IGFBP-1 to predict delivery within 48 hours of testing in symptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Brik 2010	14	93	5	164	0.74 [0.49, 0.91]	0.64 [0.58, 0.70]
Kwek 2004	4	14	2	22	0.67 [0.22, 0.96]	0.61 [0.43, 0.77]
Lembet 2002	14	4	1	17	0.93 [0.68, 1.00]	0.81 [0.58, 0.95]
Randhawa 2010	3	2	1	287	0.75 [0.19, 0.99]	0.99 [0.98, 1.00]
Singh 2013	10	6	6	28	0.63 [0.35, 0.85]	0.82 [0.65, 0.93]
Ting 2007	5	23	0	66	1.00 [0.48, 1.00]	0.74 [0.64, 0.83]



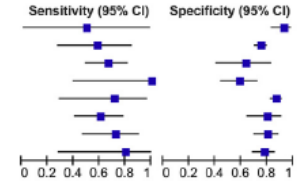
***ph*IGFBP-1 to predict delivery within 7 days of testing in symptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Abo El-Ezz 2014	19	10	10	18	0.66 [0.46, 0.82]	0.64 [0.44, 0.81]
Altinkaya 2009	9	16	5	75	0.64 [0.35, 0.87]	0.82 [0.73, 0.90]
Azlin 2010	4	3	1	43	0.80 [0.28, 0.99]	0.93 [0.82, 0.99]
Brik 2010	19	88	7	162	0.73 [0.52, 0.88]	0.65 [0.59, 0.71]
Bruijn 2014	54	30	15	251	0.78 [0.67, 0.87]	0.89 [0.85, 0.93]
Cooper 2012	2	89	4	254	0.33 [0.04, 0.78]	0.74 [0.69, 0.79]
Danti 2011	2	17	2	39	0.50 [0.07, 0.93]	0.70 [0.56, 0.81]
Eroglu 2007	5	7	1	38	0.83 [0.36, 1.00]	0.84 [0.71, 0.94]
Kwek 2004	10	8	2	22	0.83 [0.52, 0.98]	0.73 [0.54, 0.88]
Lembet 2002	15	3	1	17	0.94 [0.70, 1.00]	0.85 [0.62, 0.97]
Park 2003	11	10	2	27	0.85 [0.55, 0.98]	0.73 [0.56, 0.86]
Riboni 2011	4	33	4	169	0.50 [0.16, 0.84]	0.84 [0.78, 0.88]
Sanchez Martinez 2006	19	46	10	74	0.66 [0.46, 0.82]	0.62 [0.52, 0.70]
Singh 2013	13	3	13	21	0.50 [0.30, 0.70]	0.88 [0.68, 0.97]
Sunagawa 2008	6	18	14	38	0.30 [0.12, 0.54]	0.68 [0.54, 0.80]
Tanir 2009	14	11	1	42	0.93 [0.68, 1.00]	0.79 [0.66, 0.89]
Ting 2007	11	17	5	61	0.69 [0.41, 0.89]	0.78 [0.67, 0.87]
Winograd 2003	11	8	15	51	0.42 [0.23, 0.63]	0.86 [0.75, 0.94]



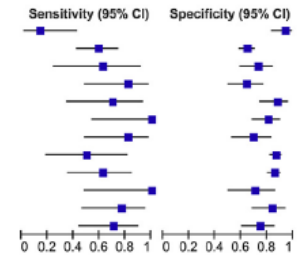
***ph*IGFBP-1 to predict delivery within 14 days of testing in symptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Audibert 2010	1	4	1	52	0.50 [0.01, 0.99]	0.93 [0.83, 0.98]
Cooper 2012	7	84	5	253	0.58 [0.28, 0.85]	0.75 [0.70, 0.80]
Hadzi-Lega 2014	24	8	12	14	0.67 [0.49, 0.81]	0.64 [0.41, 0.83]
Larouche 2007	4	21	0	30	1.00 [0.40, 1.00]	0.59 [0.44, 0.72]
Rahkonen 2009	5	31	2	208	0.71 [0.29, 0.96]	0.87 [0.82, 0.91]
Tanir 2009	17	8	11	32	0.61 [0.41, 0.78]	0.80 [0.64, 0.91]
Ting 2007	13	15	5	61	0.72 [0.47, 0.90]	0.80 [0.70, 0.89]
Turnell 2005	4	21	1	74	0.80 [0.28, 0.99]	0.78 [0.68, 0.86]



***ph*IGFBP-1 to predict preterm birth <34 weeks in symptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Audibert 2010	2	3	12	45	0.14 [0.02, 0.43]	0.94 [0.83, 0.99]
Brik 2010	23	84	16	153	0.59 [0.42, 0.74]	0.65 [0.58, 0.71]
Danti 2011	5	14	3	38	0.63 [0.24, 0.91]	0.73 [0.59, 0.84]
Elizur 2005	9	19	2	34	0.82 [0.48, 0.98]	0.64 [0.50, 0.77]
Eroglu 2007	7	5	3	36	0.70 [0.35, 0.93]	0.88 [0.74, 0.96]
Kekki 2001	6	11	0	46	1.00 [0.54, 1.00]	0.81 [0.68, 0.90]
Park 2003	9	12	2	27	0.82 [0.48, 0.98]	0.69 [0.52, 0.83]
Rahkonen 2009	5	31	5	205	0.50 [0.19, 0.81]	0.87 [0.82, 0.91]
Riboni 2011	10	28	6	166	0.63 [0.35, 0.85]	0.86 [0.80, 0.90]
Shine 2001	5	8	0	19	1.00 [0.48, 1.00]	0.70 [0.50, 0.86]
Singh 2013	10	6	3	31	0.77 [0.46, 0.95]	0.84 [0.68, 0.94]
Tanir 2009	12	13	5	38	0.71 [0.44, 0.90]	0.75 [0.60, 0.86]



***ph*IGFBP-1 to predict preterm birth <37 weeks in symptomatic women**

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Akercan 2004	11	4	3	27	0.79 [0.49, 0.95]	0.87 [0.70, 0.96]
Altinkaya 2009	14	11	6	74	0.70 [0.46, 0.88]	0.87 [0.78, 0.93]
Audibert 2010	3	2	20	37	0.13 [0.03, 0.34]	0.95 [0.83, 0.99]
Choi 2003	5	17	2	18	0.71 [0.29, 0.96]	0.51 [0.34, 0.69]
Cooper 2012	22	69	35	223	0.39 [0.26, 0.52]	0.76 [0.71, 0.81]
Danti 2011	12	7	9	32	0.57 [0.34, 0.78]	0.82 [0.66, 0.92]
Elizur 2005	16	12	7	29	0.70 [0.47, 0.87]	0.71 [0.54, 0.84]
Halle 2005	22	11	6	54	0.79 [0.59, 0.92]	0.83 [0.72, 0.91]
Heraud 2003	12	31	10	40	0.55 [0.32, 0.76]	0.56 [0.44, 0.68]
Kekki 2001	7	10	3	43	0.70 [0.35, 0.93]	0.81 [0.68, 0.91]
Kurkinen-Raty 2001	5	21	6	45	0.45 [0.17, 0.77]	0.68 [0.56, 0.79]
Kwek 2004	14	4	5	19	0.74 [0.49, 0.91]	0.83 [0.61, 0.95]
Larouche 2007	12	13	9	21	0.57 [0.34, 0.78]	0.62 [0.44, 0.78]
Latifagic 2008	12	7	3	8	0.80 [0.52, 0.96]	0.53 [0.27, 0.79]
Lembet 2002	17	1	2	16	0.89 [0.67, 0.99]	0.94 [0.71, 1.00]
Park 2003	17	4	5	24	0.77 [0.55, 0.92]	0.86 [0.67, 0.96]
Paternoster 2007	9	9	4	86	0.69 [0.39, 0.91]	0.91 [0.83, 0.96]
Riboni 2011	18	19	16	157	0.53 [0.35, 0.70]	0.89 [0.84, 0.93]
Sanchez Martinez 2006	23	42	21	63	0.52 [0.37, 0.68]	0.60 [0.50, 0.69]
Shine 2001	8	5	2	17	0.80 [0.44, 0.97]	0.77 [0.55, 0.92]
Singh 2013	13	3	5	29	0.72 [0.47, 0.90]	0.91 [0.75, 0.98]

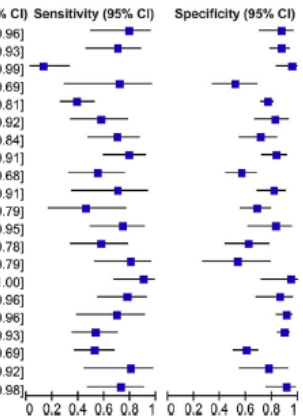


TABLE 3

Pooled estimates for cervical phIGFBP-1 test in predicting preterm birth in women with an episode of preterm labor

Outcome	Studies, n	Number of women	Pooled Sensitivity, % (95% CI)	Pooled specificity, % (95% CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)	I^2, %
All women							
Delivery within 48 hrs of testing	6[50,56,63,64,68,72]	791	77 (65–87)	80 (77–83)	4.0 (2.2–7.9)	0.3 (0.2–0.5)	84
Delivery within 7 d of testing	18[48-50,54,56,58,60,62,63,65-70,72,74,76]	2159	67 (62–72)	77 (75–79)	3.0 (2.3–4.1)	0.4 (0.3–0.6)	75
Delivery within 14 d of testing	8[53,55,56,59-61,67,71]	1028	66 (57–74)	79 (76–81)	3.2 (2.6–3.7)	0.4 (0.3–0.6)	41
Preterm birth <34 wks	12[17,45,48,51,59-61,63,65,66,68,74]	1232	64 (56–72)	78 (76–81)	3.0 (2.4–3.9)	0.5 (0.3–0.7)	47
Preterm birth <37 wks	21[17,18,45-48,50-52,54,55,57,61,65-68,72,73,75,76]	1814	60 (56–65)	78 (76–80)	2.7 (2.2–3.6)	0.5 (0.4–0.6)	61
Women with a singleton gestation							
Delivery within 48 hrs of testing	3[56,63,72]	406	85 (70–94)	67 (62–72)	2.6 (1.8–3.5)	0.2 (0.1–0.5)	69
Delivery within 7 d of testing	14[49,54,56,58,60,62,63,65,66,69,70,72,74,76]	1668	68 (62–74)	78 (76–80)	3.1 (2.5–3.8)	0.4 (0.3–0.6)	81
Delivery within 14 d of testing	5[55,56,59,60,71]	521	68 (58–77)	81 (77–84)	3.5 (2.7–4.4)	0.4 (0.3–0.5)	56
Preterm birth <34 wks	6[59,60,63,65,66,74]	911	62 (52–72)	78 (75–81)	2.9 (2.0–3.9)	0.5 (0.4–0.7)	68
Preterm birth <37 wks	12[18,46,52,54,55,57,65,66,72,73,75,76]	1010	65 (59–71)	79 (76–82)	3.1 (2.5–4.0)	0.4 (0.3–0.5)	30
Women with a singleton gestation and a cervical length of <30 mm							
Delivery within 7 d of testing	2[65,69]	410	77 (66–86)	86 (82–90)	5.5 (3.7–8.9)	0.3 (0.1–0.4)	85

CI, confidence interval.

Conde Agudelo. phIGFBP 1 test for predicting preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2016.

phIGFBP-1 vs Fetal Fibronektin oldukça yakın öngörü gücü= üstünlük yok

TABLE 4
Comparison of the predictive accuracy for preterm birth of cervical phIGFBP-1 and cervicovaginal fetal fibronectin in symptomatic women

Reference standard outcome	Measure of predictive accuracy	phIGFBP-1[a]	Fetal fibronectin[b]	Fetal fibronectin[c]
Delivery within 48 hrs of testing	Sensitivity, %	77	NR	62
	Specificity, %	80	NR	81
	Positive likelihood ratio	4.0	NR	3.3
	Negative likelihood ratio	0.28	NR	0.47
Delivery within 7 d of testing	Sensitivity, %	67	77	75
	Specificity, %	77	83	79
	Positive likelihood ratio	3.0	4.4	3.6
	Negative likelihood ratio	0.43	0.28	0.31
Delivery within 14 d of testing	Sensitivity, %	66	NR	NR
	Specificity, %	79	NR	NR
	Positive likelihood ratio	3.2	NR	NR
	Negative likelihood ratio	0.43	NR	NR
Preterm birth at <34 wks	Sensitivity, %	64	69	NR
	Specificity, %	78	84	NR
	Positive likelihood ratio	3.0	4.4	NR
	Negative likelihood ratio	0.46	0.37	NR
Preterm birth at <37 wks	Sensitivity, %	60	61	NR
	Specificity, %	78	85	NR
	Positive likelihood ratio	2.7	4.1	NR
	Negative likelihood ratio	0.51	0.46	NR

NR, not reported; *phIGFBP-1*, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1.

[a] Metaanalysis by Conde-Agudelo and Romero (current study); [b] Metaanalysis by Deshpande et al (2013)[77]; [c] Metaanalysis by Boots et al (2014).[13]

Conde Agudelo. phIGFBP 1 test for predicting preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2016.

Erken doğum = Serviks mi?

Epidemiyolojik, moleküler ve yapısal faktörler ile ilgili analizlerde ortaya çıkan sonuç

Erken doğum adayı olguların tümü doğru bir şekilde tespit edildiğinde ve mevcut tedavi seçenekleri uygulandığında dahi Spontan erken doğum olgularında yalnızca %5 lik bir azalma sağlanabilir.

ED- Bugünkü durumumuz

Patofizyolojisi çözülmemiş bir klinik antitenin

Servikal nedenlerine fazlaca odaklanma

Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. **2016** Apr;21(2):106-12.

Genomiks
Genetik ve Prematurite

Spontan ED patogenezinde **Genetik faktörün etkisini destekleyen kanıtlar**

- Spontan ED en güçlü prediktörü ED öyküsü
- Spontan ED rekurrens oranları %35-50 düzeyinde
- Kendisi erken doğan kadınların erken doğum yapma sıklıkları yüksek
- Kızkardeşinde ED olan kadınlarda ED riskinde artış O.R: 1.94 %95CI:1.66-2.99
- İkizlerdeki çalışmalarda heritabilitenin %30 olarak hesaplanmış olması
- Etnik köken farklılıkları sadece sosyoekonomik –coğrafi farklılıkla açıklanamaz Kuzey Avrup'da %5 Afrika Sahara'da %15
- ED için predispozan allelik frekans farklılıkları

ED ~Genetik çalışmalar

Geleneksel yöntem '**Sorumlu olabilecek Hedef bir genin**' analizlerine odaklı

ED ile ilişkili olabilecek proteinler üzerinden hareketle potansiyel bir gen seçilerek mutasyonlar araştırılmasına dayalı idi.

Gen dizileme/sekanslama çalışmalarının yaygınlaşması ve daha ucuz hale gelmesi ile tüm exom ya da tüm genom analizine geçildi.

Genom ölçeğinde single nükleotid polimorfizmleri (**SNP**) çalışılması güncel çalışmaların önemli bir hacmini oluşturur.

Günümüzde insan genomundaki her bir baz çiftinin incelenmesi mümkündür ancak ED multifaktöryel poligenik yapısı ile hala Genetikçiler için çetin ceviz olmaya devam etmektedir.

Spontan ED Multifaktöryel Poligenik bir klinik antitedir.

Genetik çalışmaların başarısını kısıtlayan en önemli nedenlerden bir diğeri **ED olgularının Fenotipik olarak doğru alt gruplara ayrılamaması** gösterilmektedir.

- Enfeksiyon/İnflamasyon nedenli ED

  Erken membran rüptürü ile başlayan ED
- Desidual hemoaraji ile tetiklenen ED
- Çok erken haftalarda ED <28
- Terme yakın ED 34-37

gibi klinik fenotipler belirlenerek Genetik çalışmalar bu gruplarda farklı şekilde yürütülmelidir.

Fenotipik kategorilere ayrılmış ED ile ilişkili bulunmuş gen yolakları ve genler

Table 1
Gene pathways and representative genes frequently associated with each main preterm birth phenotype.

Phenotype	Phenotype description	Gene pathways or gene categories of interest	Example genes (official gene symbol)	References
Preterm labor with intact membranes	Most general phenotype, often 'catchall' category, may include women with incomplete phenotype evaluation	Inflammatory, coagulation, glucocorticoid signaling, matrix degrading and/or collagen metabolism-related markers	TNF-alpha, TNF-beta, IL4, IL6, IL10, IL10RA, IL12, IL12RB, TLR2, TLR4, NOD2, FV, FVII	[12,14,33–35]
Preterm premature rupture of membranes	Rupture of membranes prior to the onset of labor (time period inconsistently defined between studies)	Inflammatory, collagen, extracellular matrix, immune system regulation	TIMP2, COL4A3, COL1A2, DEFA5, ET1, NOS2A, STAT1	[35,36,37]
Cervical insufficiency	Painless mid-trimester cervical dilation leading to delivery; definition now may include continuum of women with a short cervix	Connective tissue, collagen	COL1A1, TGF-beta	[38,39]
Placental abruption	Premature separation of the placenta from the uterine wall	Mitochondrial biogenesis, oxidative phosphorylation, cell cycle, growth, and proliferaiton	CTNNA2, TNFRSF1A, ZNRF3	[40,41]

İpi göğüslemeye en yakın genler

IL-6

Güncel bir metaanalizde IL-6 SNP rs1800795 genotip CC

Avrupa kökenli kadınlarda AZALMIŞ ED RİSKİ ile ilişkili bulunmuştur.

İlginç olarak bu ilişki diğer etnik kökenli kadınlarda gösterilememiştir.

Jones NM et al. Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. **2012** Mar;25(3):240-7.

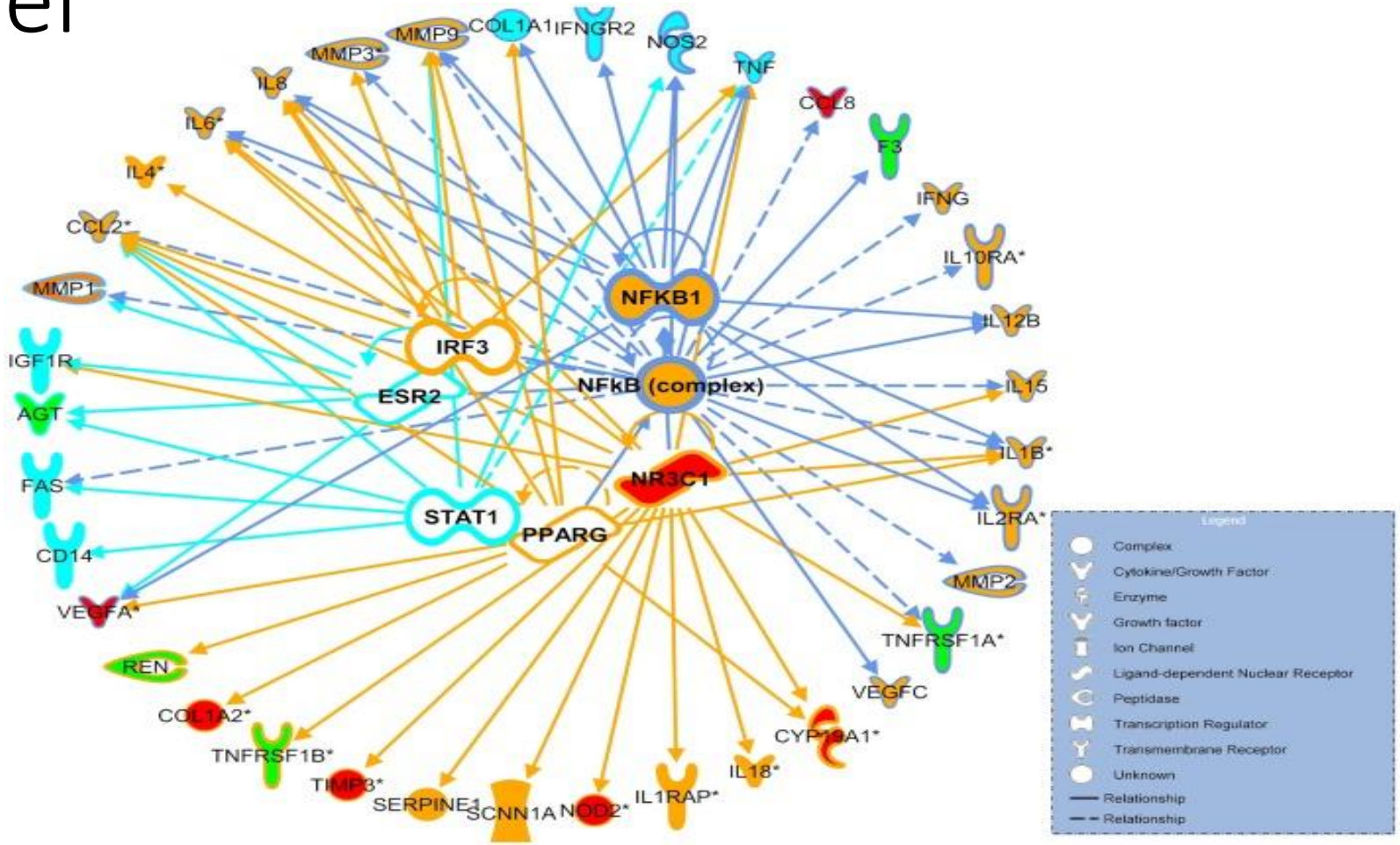
Bir başka popülasyon ve polimorfizm araştırmasında

IL-12 ve IL-12RB polimorfizmi (inflamatuar yolak) ile Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda ED için artmış risk

TPA, IL-10RA, FV ve FVII polimorfizmi (koagulasyon ve inflamasyon yolakları) ile Kafkas kökenli kadınlarda artmış ED riski ile ilişki saptamıştır.

Menon R, Pearce B, Velez DR et al. Racial disparity in pathophysiologic pathways of preterm birth based on genetic variants. Reprod Biol Endocrinol. **2009** Jun 15;7:62.

ED ilişkili genler



OPEN ACCESS Freely available online

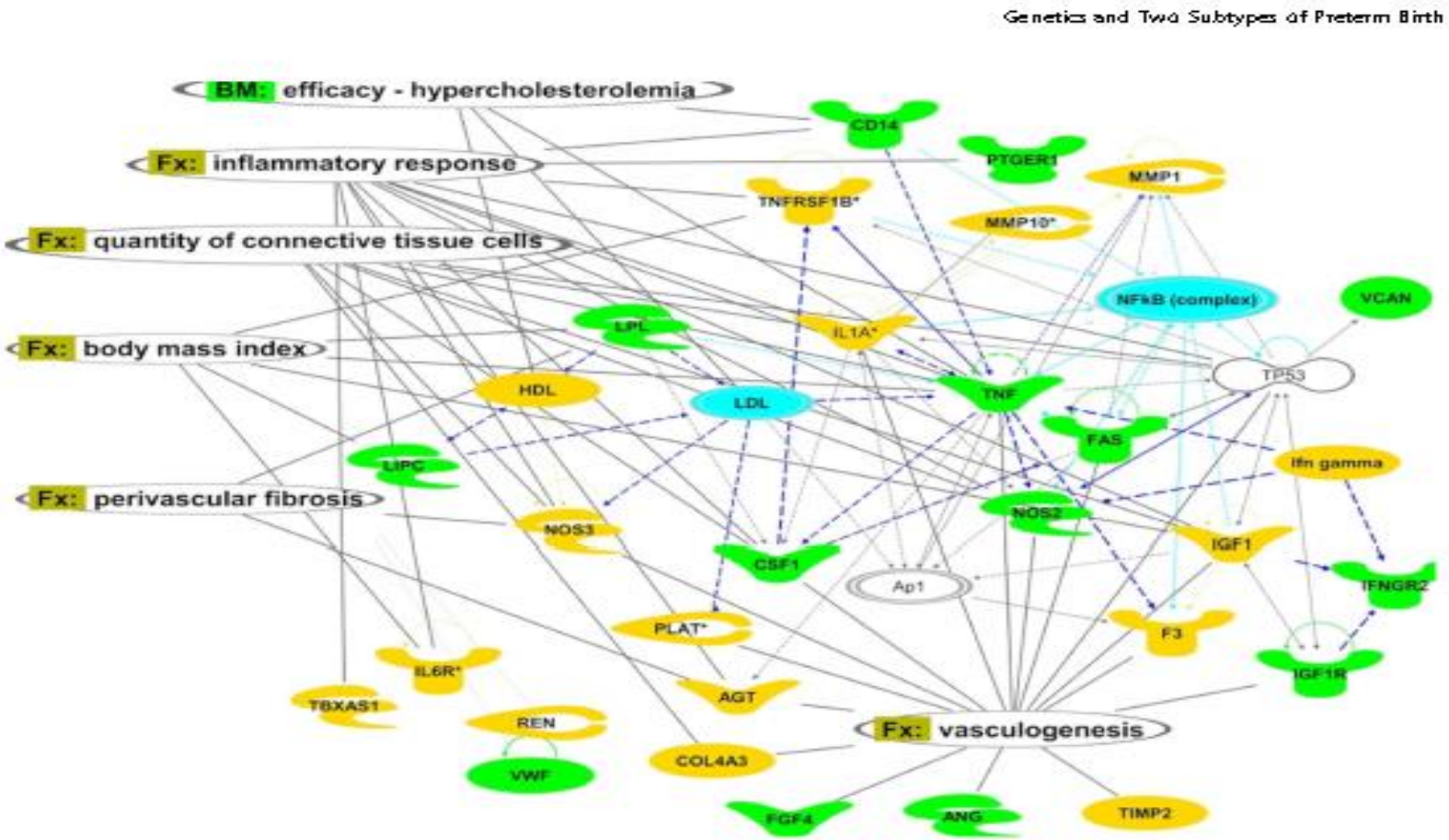
PLOS ONE

Pathway Analysis of Genetic Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth and Pre-Labor Preterm Rupture of Membranes

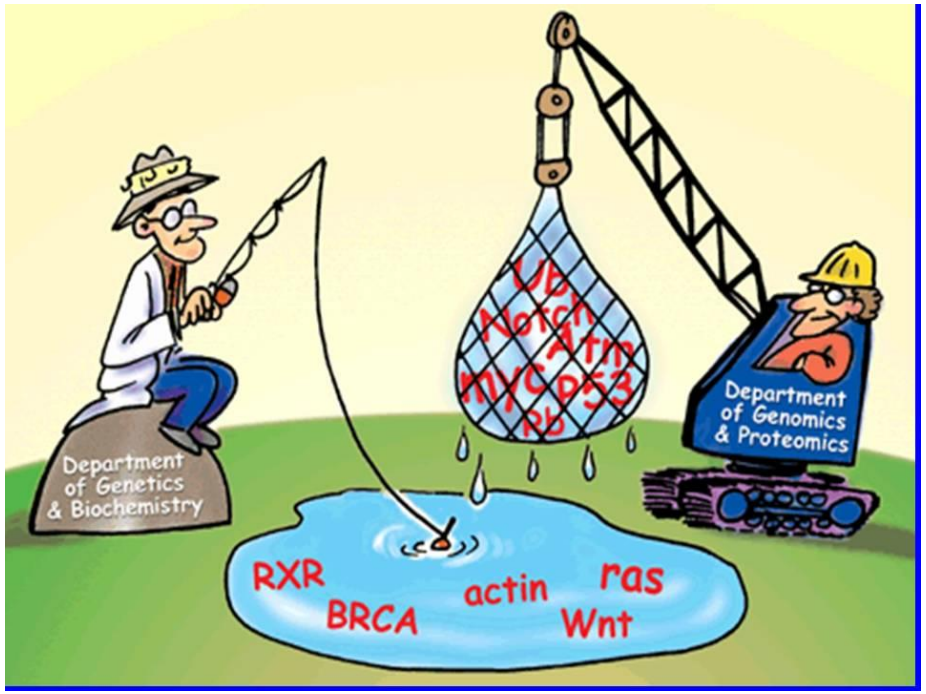
Antonio Capece[1☯], Olga Vasieva[2☯], Shireen Meher[1], Zarko Alfirevic[1], Ana Alfirevic[3*]

1 Department of Women's and Children's Health, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, 2 Institute of Integrative Biology, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, 3 Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

EMR ile başlayan
ED ile ilişkili genler



Proteomiks



Klasik biyokimyasal araştırmalarda

Bir veya birkaç proteinin analizi yapılırken

Proteomiks ~ Kütle spektrometrisi ile

Çok sayıda proteinin birarada analizi

Bazen saptanan proteinin fonksiyonu bilinmiyor olabilir

Proteomiks çalışmaları &Bioinformatik değerlendirme

Kütle spektrometrisi yöntemi ile

10 ED olgusu /10 term doğum kontrol olgusuna ait

Maternal serumlar

16-17.haftada toplanmış

Proteomik profiller çıkarılmış

Gunko VO, Pogorelova TN, Linde VA. Proteomic Profiling of the Blood Serum for Prediction of Premature Delivery. Bull Exp Biol Med. **2016** Oct;161(6):829-832.

Erken doğum ~ 16-17.haftada proteomiks dengesizlikleri
Erken doğum~ 2.trimesterde başlayan olaylar zincirinin sonucu

TABLE 1. Proteins Identified in Sera of Women in the Main and Control Groups

Protein	UniProt base No.	Molecular weight, Da	Control group	Main group	*p*
Transgelin-2	P37802	22391	+	–	0.000
SOD1	P00441	15936	+	–	0.000
β2-Glycoprotein-1	P02749	38298	+	–	0.000
Peroxiredoxin-2	P32119	21892	+	–	0.001
Peroxiredoxin-3	P30048	27693	+	–	0.003
Gelsolin	P06396	85698	+	–	0.001
VEGF-A	P15692	18998	+	–	0.001
Prolactin-inducible protein	P12273	16572	+	–	0.011
JNK2 (fragment)	O60674	3252	+	–	0.011
Placental folate transporter	P41440	64868	+	–	0.011
E-cadherin	Q9UII7	99694	+	–	0.011
Heat shock 70 kDa protein 8; HspA8	P11142	70898	+	–	0.033
Endoplasmin	P14625	46399	+	–	0.033
Apolipoprotein A-IV	P06727	30778	+	–	0.000
Insulin-like growth factor-binding protein 1	P08833	27904	–	+	0.000
Bikunin	P02760	38999	–	+	0.000
MMP-8	P22894	53412	–	+	0.001
IL-6	P05231	23718	–	+	0.001
IL-7	P13232	20187	–	+	0.003
Fibrinopeptide B	P02675	55928	–	+	0.011
Transcription elongation factor S-II	P23193	21540	–	+	0.011
Retinol-binding protein-2	P60120	15707	–	+	0.011
Ribosomal protein S6 kinase alpha-3	P51812	83736	–	+	0.033
Pigment epithelium-derived factor	P36955	46312	–	+	0.033
Lipocalin-1	P31025	260735	–	+	0.033

Note. "+" presence of protein, "–" no protein. *p*: significance of differences between the groups.

Kontrol grup (Term komplikasyonsuz doğum) ile ED grubu arasında 25 protein karşılaştırılmış

ED grubunda 13 protein de down-regülasyon 12 proteinde up-regülasyon saptanmış

Proteinler çok farklı fonksiyonlara sahip

- Antioksidan enzimler
- Şaperonlar
- Hücre iskeleti proteinleri
- Hücre adhezyon molekülleri
- Anjiyogenezde görevli proteinler
- Proteolitik enzimler
- Transkripsiyonda görevli proteinler
- İnflamatuar süreç bileşenleri
- Bağlayıcı ve taşıyıcı ligandlar

EDT olgularında ED öngörüsünde maternal serum proteomiks çalışmaları

- İsveç'ten prospektif kohort çalışma n:142
- Maternal serumda 27 protein çalışılmış
- En başarılı proteinler IL-10 ve RANTES
- **Cx uzunluk+ IL-10 + RANTES** ile ilk 7 gün içinde doğumun olacağını

Öngörme modeli oluşturulmuş

Sens: %74, Spec: %87, PPV: %76, NPV: %86, L.R: 5.8 ve ROC AUC 0.88

Tsiartas P et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. BJOG. 2012 Jun;119(7):866-73.

Table 2. Levels of cytokines and neuropeptides (median, Q1–Q3, 25th and 75th percentiles, pg/ml) in maternal serum and the cervical length (median, Q1–Q3, 25th and 75th percentiles, mm) measured at sampling, in relation to delivery within 7 days. P_1 refers to the P value from the comparison of the two groups using a Mann–Whitney U-test. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis calculated the best cut-off value and the area under the curve (AUC) for every single protein and cervical length. Crude odds ratios (Ors, 95% CI) for the delivery within 7 days and P_2 were calculated using cross tabs. Significant results are marked in bold

Variable	Delivery within 7 days median, (Q1–Q3) (n = 57)	Delivery after 7 days median, (Q1–Q3) (n = 85)	% above detection limit	P_1	AUC	Cut-off value	% above cut-off	Delivery within 7 days crude OR (95% CI)	P_2
IL-4	5 (4–7)	5 (4–7)	59	0.827	0.48	1 pg/ml	47	0.9 (0.4–1.7)	0.864
IL-10	93 (38.5–176.5)	30 (4–71.5)	74	**<0.001**	0.69	48 pg/ml	50	**4.6 (2.2–9.7)**	**<0.001**
IL-12	11 (4–25)	13 (4.5–32.5)	74	0.357	0.45	19 pg/ml	35	0.6 (0.3–1.3)	0.288
IL-17	18 (4–51)	14 (4–39)	61	0.331	0.54	34 pg/ml	32	1.8 (0.8–3.7)	0.104
IL-18	389 (242–528)	353 (264–484.5)	100	0.950	0.50	268 pg/ml	69	0.5 (0.2–1.1)	0.139
Soluble IL-6Rα	26 545 (23 000.5–38912.5)	24 941 (18 879.5–31 172.5)	100	**0.050**	0.59	22 576 pg/ml	64	**2.7 (1.2–5.8)**	**0.008**
IFN-γ	12 (4–34.5)	10 (4–36.5)	63	0.336	0.54	10 pg/ml	50	1.6 (0.8–3.1)	0.175
TNF-α	18 (4–27)	14 (4–33.5)	72	0.920	0.50	17 pg/ml	43	1.6 (0.8–3.2)	0.171
TNF-β	64 (19–99)	45 (19.5–68)	100	**0.043**	0.60	68 pg/ml	33	**2.9 (1.4–6)**	**0.004**
MCP-1	176 (10–414.5)	178 (58–433)	57	0.699	0.48	25 pg/ml	76	0.5 (0.2–1)	0.108
TGF-β	106 (43–188)	89 (40–161.5)	100	0.217	0.56	111 pg/ml	39	1.7 (0.8–3.4)	0.120
MIP-1α	157 (98–274)	141 (92.5–229.5)	95	0.379	0.54	197 pg/ml	33	1.7 (0.8–3.4)	0.149
MIP-1β	279 (191–381)	223 (166–306)	100	**0.024**	0.61	271 pg/ml	40	**2.5 (1.2–5.1)**	**0.009**
MMP-9	542 061 (372 503–750 501)	301 680 (167 851.5–482 200.0)	100	**<0.001**	0.74	469 645 pg/ml	41	**6.0 (2.9–12.7)**	**<0.001**
TREM-1	1525 (517.0–2563.5)	1204 (610–2894)	100	0.773	0.48	1472 pg/ml	46	1.5 (0.7–2.9)	0.236
BDNF	5483 (3969.5–8195.0)	4581 (3317.0–6156.5)	100	**0.008**	0.63	6950 pg/ml	25	**3.7 (1.6–8.2)**	**0.001**
GM-CSF	13 (10–36)	24 (10–53)	100	**0.042**	0.40	21 pg/ml	55	**0.4 (0.2–0.8)**	**0.016**
NT-4	10 (4–19)	12 (4–25)	65	0.382	0.45	19 pg/ml	29	0.4 (0.2–1)	0.091
NT-3	82 (37.5–178.5)	52 (10–144)	66	0.076	0.58	60 pg/ml	54	**2.3 (1.1–4.7)**	**0.017**
Soluble TNF RI	1129 (790.5–1129.0)	902 (622.5–1253.5)	99	**0.004**	0.64	749 pg/ml	69	**3.7 (1.6–8.5)**	**0.002**
MIF	56 320 (19 715.5–208 809.5)	21934 (4806–43 160)	95	**<0.001**	0.71	45 695 pg/ml	35	**4.7 (2.2–9.9)**	**<0.001**
RANTES	42 013 (34 434–68 594)	38 504 (28 556.0–46 428.5)	100	**0.018**	0.61	49 293 pg/ml	27	**3.9 (1.8–8.6)**	**<0.001**
Cervical length	5.5 (0–15)	21 (15–26)	–	**<0.001**	0.77	18 mm	57	**21.2 (6.0–74.7)**	**<0.001**

ED~Enfeksiyon ilişkisi ? / Mikrobiom konsepti
Bir daha düşün / **Başka türlü düşün**

Giderek artan bir literatür **plasenta ve fetal membranların enfeksiyon yokluğunda da** STERİL OLMADIĞINI düşündüren bulgular biriktirmiştir.

Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. J Reprod Immunol. **2014** Oct;104-105:12-9.

Mekonyum da da spesifik bakteri saptanabilmektedir.

Jiménez E et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol. 2008 Apr;159(3):187-93.

Asemptomatik term gebeliklerde amniyotik sıvıda bakteriler saptanmaktadır. Amniyotik sıvıda bakteri varlığı değil bakteri sayısı ve bakteri grupları arasındaki oran enfeksiyon>>>inflamasyon>>>erken doğum zincirini tetikliyor olabilir.

Vinturache AE et al. Preterm Birth International Collaborative (PREBIC). Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. Semin Fetal Neonatal Med. **2016** Apr;21(2):94-9.

Steril Uterin kavite ?
Eski Dogma

Güncel çalışmalar Yaklaşık 100 yıllık bir dogma olan

STERİL intrauterin ortam bilgisini sorgulamaya başlamıştır.

Amniotik sıvıda bakteri varlığı her zaman ED ile sonuçlanan anormal bir durum olmayabilir.

Cobo T et al. Intra-amniotic inflammatory response in subgroups of women with preterm prelabor rupture of the membranes. PLoS One. **2012**;7(8):e43677.

Yeni teoriler, doğumun zamanlamasında reprodüktif organlara ait mikrobiomun etkin rol oynadığını iddia etmektedir.

Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. **The placenta harbors a unique microbiome.** Sci Transl Med. **2014** May 21;6(237):237ra65.

Maternal mikrobiom

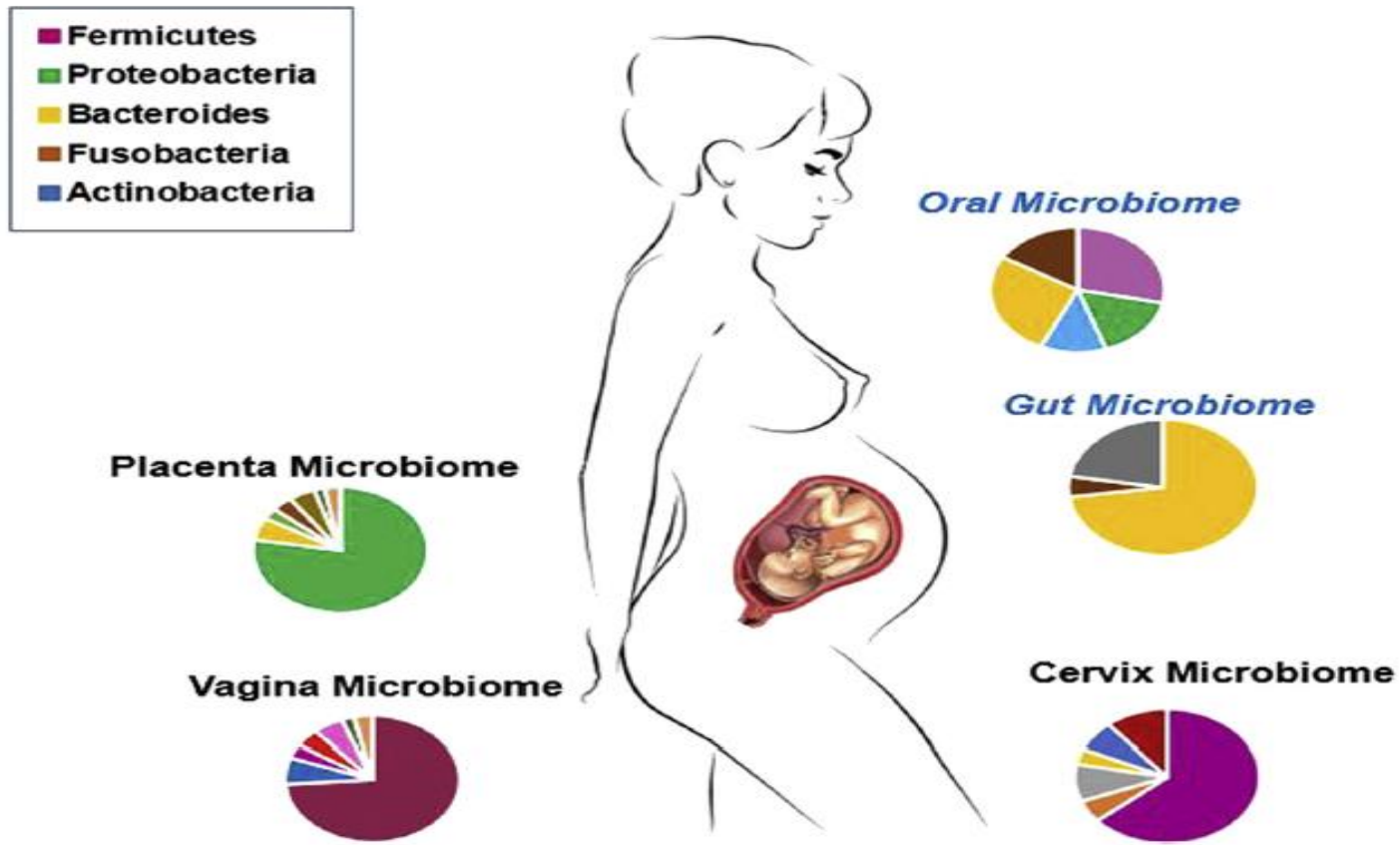


Fig. 1. Microbiomes during pregnancy. The conventional paradigm is that the placenta is a sterile organ and that adverse pregnancy outcomes are associated with microbes that originate from the reproductive tract (vaginal) and ascend through the cervix to colonize the placenta. However, evidence also suggests that other microbial communities including oral and gut may impact pregnancy health by routing hematogenously to the placenta. (Adapted with permission from Belizário JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. Front Microbiol 2015;6:1050. http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01050.)

Çalışmaları doğru okumak ve yorumlamak için

Erken doğum – Ne kadar erken? <32 <34 <37

<32 olguları ayrı bir subgrup olarak değerlendiren çalışmalar daha değerli

<37 olarak verilen sonuçlarda geç preterm olgu sayısı çok ise bulguların dikkatli okunması gerekir.

Servikal uzunluk ölçümü

Hangi haftalarda

Tek ölçüm / Seri ölçümler (kısalma-değişim takibi)

Asemptomatik olgularda öngörü

Erken doğum tehtidi olgularında öngörü (Hospitalize ± vaginal kanamalı)

Çalışmaları çok farklı kategorilerdir. Amaç ve başarı kriterleri çok farklıdır.

ED ve İnsana yeni bir bakış: Mikrobiom
Maternal mikrobiom

Klasik bilgiler ve gözlemler

Enfeksiyon >>> İnflamasyon >>> Spontan Erken Doğum

Zincirini desteklemekte idi.

Bu tür enfeksiyonlar

Subklinik – Klinik

- İntrauterin
- İntraamniotik
- Extrauterin maternal (Üriner sistem veya Periodontal) enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar **STERİL (?) intrauterin ortam**a 2 yolla ulaşabilir

1. Asendan (Vaginal flora ve Serviks)
2. Hematojen (Oral flora)

Plasental mikrobiom Oral kavite mikrobiomu ile benzer profile sahiptir.

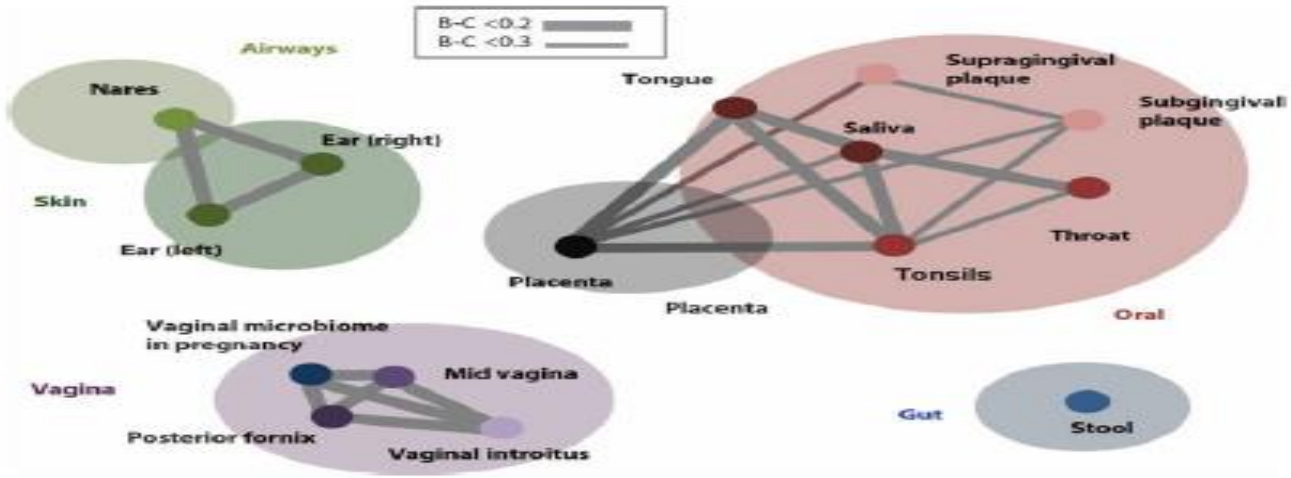


Fig. 1. The placental microbiome has a taxonomic profile that is similar to the oral microbiome
Bray-Curtis (B–C) dissimilarity was calculated using WGS-generated phylum-level abundance of bacteria from each body site, including placental data from this study, gut, vagina, posterior auricular skin, and nasal airways data from the HMP; and vaginal data from previously published gravidae (1–4). The thicker the connecting line, the greater the similarity of the taxonomic profile (Bray-Curtis <0.2). Strong phylum-level similarity was observed between the placenta and tongue, tonsils, saliva, and subgingival plaque taxonomic profiles. The colors of dots reflect the vicinity of the body sites.

HHS Public Access
Author manuscript
Sci Transl Med. Author manuscript; available in PMC 2016 July 01.

Published in final edited form as:
Sci Transl Med. 2014 May 21; 6(237): 237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.

The Placenta Harbors a Unique Microbiome

Kjersti Aagaard[1,2,3,*], **Jun Ma**[1,2], **Kathleen M. Antony**[1], **Radhika Ganu**[1], **Joseph Petrosino**[4], and **James Versalovic**[5]