



Hidden Danger for the Fetus: Chorioamnionitis

Fetüs İçin Gizli Bir Tehlike: Koryoamniyonit

Koryoamniyonit/ Chorioamnionitis

Mustafa Berber¹, Ferhat Çekmez², Tarık Purtuloğlu³

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Yenidoğan Uzmanı, İstanbul, ²GATA Askeri Tıp Fakültesi, Yenidoğan Uzmanı, Ankara, ³GATA Askeri Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı, Ankara, Türkiye

Özet

Koryoamniyonit, tıptaki tüm gelişmelere rağmen halen tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortaliteyi nedenidir. Koryoamniyonite neden olan en önemli sebep intrauterin enfeksiyonlardır. Antenatal dönemde gelişen enfeksiyonlar doğrudan veya dolaylı olarak erken dönemde fetüsün kaybı, organ gelişiminde anormalliklere ve preterm doğumlara yol açabilirken uzun dönemde ise değişik sistemlerde oluşturduğu hasara göre mental retardasyon, serebral palsi, prematüre retinopatisi, tiroid hormon eksikliği ve bronkopulmoner displazi gibi ciddi problemlere yol açabilmektedir. Koryoamniyonit tespit edilen bir gebelikte olası etkenlerin erken tedavisi, bebek ve anneye ait morbidite ve mortaliteyi azaltmak için en etkili tedavidir. Bu makalede koryoamniyonitin etiyolojisi, epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve bebek açısından klinik önemi ile ilgili güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Koryoamniyonit; İntrauterin Enfeksiyon; Serebral Palsi; Bronkopulmoner Displazi

Abstract

Despite all the advances in medicine, chorioamnionitis are still an important cause of morbidity and mortality. Intrauterine infections are the most important cause of chorioamnionitis. Antenatal infections may lead to serious problems such as preterm birth and loss of the fetus in the early period and in the long term mental retardation, cerebral palsy, retinopathy of prematurity, bronchopulmonary dysplasia. Early treatment of the etiology is still the most effective treatment in terms of reducing infant and maternal morbidity and mortality. In this article, we review the etiology, epidemiology, pathophysiology and clinical importance of chorioamnionitis for the fetus.

Keywords

Chorioamnionitis; Intrauterine Infection; Cerebral Palsy; Bronchopulmonary Dysplasia

DOI: 10.4328/JCAM.1637

Received: 02.02.2013 Accepted: 18.02.2013 Printed: 01.09.2014

J Clin Anal Med 2014;5(5): 432-7

Corresponding Author: Mustafa Berber, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Kadıköy, İstanbul, Türkiye.

T.: +905053930500 E-Mail: drmberber@gmail.com

İntrauterin inflamasyon (İÜİ), fetüsün akut veya kronik değişik etkenlere bağlı olarak dolaylı veya doğrudan inflamatuvar etkilere maruz kalmasıdır [1]. İnflamasyon, anneden, fetüsten veya her ikisinden kaynaklanabilir. İÜİ'ye yol açan en önemli klinik tablo koryoamniyonittir. Koryoamniyonit, amniyokoryonik zarların inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Koryoamniyonite yol açan en önemli etken enfeksiyonlardır. Ancak fetal hipoksi, amniyotik sıvıya mekonyum karışması ve amniyotik sıvının pH'sındaki değişiklikler gibi etkenler de koryoamniyonite sebep olabilmektedir [2]. Koryoamniyonitin anneden daha çok fetüs üzerine olumsuz etkileri vardır. İnflamasyondan etkilenmiş bebeklerde; preterm doğum, prematür erken membran rüptürü (pPROM), bronkopulmoner displazi (BPD), serebral palsi, periventriküler lökomalazi (PVL), sepsis gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Koryoamniyonit, klasik olarak histolojik ve klinik olarak iki şekilde sınıflandırılır. Histolojik koryoamniyonit, membranlarda inflamasyon bulgularının (lökosit infiltrasyonu) olmasıdır [3]. Klinik koryoamniyonit ise lokal ve/veya sistemik inflamasyon belirtilerinin (ateş>37.5°C, uterus hassasiyeti, karın ağrısı, kötü kokulu vajinal akıntı, anne ve bebekte taşikardi, toplam lökosit sayısı>15000) olması olarak tanımlanmıştır [4]. Son zamanlarda koryoamniyonit tanımı inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikler ile desteklenmeye başlamıştır [5].

İntrauterin enfeksiyonların klinik önemi 1930 lardan beri bilinmektedir. 1930'larda Kobak fetal bakteriyemi ile intraamniyotik enfeksiyon ve plasentit arasındaki ilişkiyi göstermiştir [6]. Daha sonra 1950'de Knox PROM'da, rüptür bölgesinin komşuluğunda histolojik olarak inflamasyon ve enfeksiyon bulgularının varlığını göstermiştir [7]. Hawkinson, 1966'da preterm doğum ve PROM'un servisit, vajinit gibi alt genital sistem enfeksiyonu olan hamilelerde daha sık olduğunu ve bu enfeksiyonların kontrol altına alınması ile PROM ve preterm doğumların önemli oranda azaldığını göstermiştir [8]. 1970'lerde Macvigar, klinik ve histolojik koryoamniyonitin amniyotik boşluğun mikroorganizmalar ile invazyonu veya intraamniyotik enfeksiyonların bir sonucu olduğunu yazmıştır [9]. 1988'de ise Romero, kommensal vajinal floranın veya asemptomatik ve semptomatik bakteriyel enfeksiyonların membranlar intakt olsa da fetal membranlardan geçip intraamniyotik enfeksiyona yol açabileceğini belirtmiştir [10].

Etiyoloji

Koryoamniyonitin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. Genellikle bakteriler izole edilemese de uterin boşluğa asendan yol ile bakterilerin invazyonu en önemli bulaşma yolu olarak kabul edilmektedir [11]. Daha seyrek görülen hematogenik ve iatrojenik yollar ve doğrudan bulaşma da olabilir. Koryoamniyonitlerin çoğunda birden fazla enfeksiyon etkeni sorumludur. Amniyon sıvısı kültürü pozitif olan örneklerin %65'inde iki veya daha fazla enfeksiyon etkeni tespit edilmiştir [12,13]. Koryoamniyonit ile en sık ilişkili olan mikroorganizmalar, kadınların yaklaşık %70'nin genital sisteminde bulunabilen *Ureaplasma* spp. ve *Mycoplasma* spp. gibi düşük virülansa sahip bakterilerdir [14,15]. *Ureaplasma*, kültür pozitif vakaların %47'sinde, *Mycoplasma* ise %30'unda tespit edilmiştir [13,16]. Bu mikroorganizmaların koryoamniyonit ve fetal komplikasyon gelişimi üzerine olan etkileri başlarda tartışmalı olsa da, son dönemlerdeki klinik ve hayvan çalışmaları ile önemli oldukları gösterilmiştir [16]. En sık izole edildikleri hasta grubu prematüre doğum veya pPROM'lu anelerdir. Kadınların çoğunda alt genital sistemde (vajina, serviks) bulunsa da, preterm doğum veya PROM yoksa üst genital sistemde (uterus, fallop tüpleri) bulunma sıklığı %5'in altındadır

[17,18]. Koryoamniyonitli kadınlarda üretilen diğer mikroorganizmalar; anaeroplara %25-30 (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp) ve aeroplara %8-15 (grup B streptokok, *E. coli*) olarak sıralanabilir [13]. Bu mikroorganizmalar genellikle vajinal veya enterik floranın bir parçasıdır. Aerobik mikroorganizmaların oluşturduğu vajinitte asendan koryoamniyonit, PROM ve preterm doğum riski daha fazladır [19]. Asendan yola göre daha seyrek olsa da bakteriler hematogen yol ile yayılarak koryoamniyonite sebep olabilir. Özellikle *Listeria monocytogenes* hematogen yol ile plasenta ve fetüse bulaşmaktadır [20].

Epidemioloji

Koryoamniyonit, batı dünyası da dahil olmak üzere tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. A.B.D.'deki tüm doğumların %1-4'ünde koryoamniyonit tespit edilmektedir [12]. Ancak koryoamniyonit sıklığı, teşhis yöntemlerine, risk faktörlerine ve gestasyon yaşına göre ciddi farklılıklar göstermektedir [21]. Klinik veya histolojik koryoamniyonit sıklığı PROM veya spontan eylem ile olan tüm preterm doğumlarda %40-70 arası değişirken [22], term doğumlarda %1-13 arası değişmektedir [23]. Batı ülkelerinde ilerlemeyen doğum eylemi sebebi ile yapılan sezaryen doğumların %12'sinde klinik koryoamniyonit saptanmıştır [24]. Yapılan çalışmalar sayesinde koryoamniyonit için birçok risk faktörü belirlenmiştir (Tablo1). İntrauterin enfeksiyon ve inflamasyon genellikle belirti vermeden seyrettiği için sebebi belli olmayan serebral palside etiolojide suçlanan en önemli etkidir. Grether ve arkadaşlarının yaptığı toplum tabanlı bir çalışmada, doğumda annede ateş olması veya klinik/histolojik koryoamniyonit varlığı sağlıklı bebeklerde %2.9 iken, serebral palsili çocuklarda %14.4 olarak tespit edilmiştir. Serebral palsili çocukların ise %21.7'sinde etiolojik bir sebep tespit edilememiştir [25].

Tablo 1. Koryoamniyonit riskini artıran bazı faktörler[26]

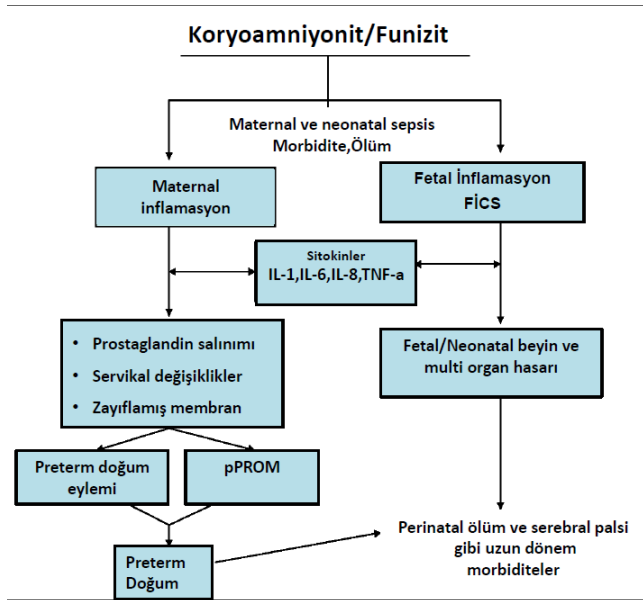
Risk Faktörü	Rölatif risk
Uzamiş PROM	
>12 saat	5.8
>18saat	6.9
Uzamiş doğum eylemi	
İkinci safha >2 saat	3.7
Aktif doğum >12 saat	4.0
İlk gebelik	1.8
GBS kolonizasyonu	1.7-7.2
Bakteriyel vajinoz	1.7
Alkol ve sigara kullanımı	7.9
Mekonyum ile boyanmış amniyon sıvısı	1.4-2.3
İnternal monitörizasyon	2.0
Epidural anestezi	4.1

Patofizyoloji

İnflamasyonun erken döneminde amniyokoryonik zarlarda nötrofil birikimi belirgindir. İnflamasyona yol açan etken devam ediyorsa T hücreleri, makrofajlar ve dentritik hücrelerin sayısı artmaya başlar. İnflamasyon, makrofajlar ile birlikte amniyokoryona bitişik olan desiduaaya yayılır [26]. Enfeksiyonun devam etmesi sonucunda inflamatuvar reaksiyonların şiddetine göre klinik koryoamniyonit tablosu veya prostaglandin salınımında artış ile giden lokal inflamasyon ortaya çıkar. Prostaglandin salınımında artış, serviksin incelmeye ve açılmasına, membran hasarına ve preterm doğumlara yol açabilir.

İntraamniyotik enfeksiyon, fetüste doğrudan enfeksiyona veya sepsise yol açabileceği gibi, enfeksiyon olmadan sitokinler aracılığı ile beyinde ak madde hasarı veya diğer organların gelişimlerinde anormalliklere yol açabilir [27]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, enfeksiyonların fetüsü etkilemesi için plasenta

tadan geçiş şart değildir. Gram negatif organizmalar LPS (endotoksin) açığa çıkararak gebe hayvanlarda sistemik inflamasyonu tetikler. LPS'ler IL-1 ve TNF- α salınımını, ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin salınımını uyarır [28]. Aynı zamanda LPS'ler plasentadan IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak fetüse ulaşmadan plasentada inflamasyona yol açarlar. Bu inflamatuvar cevap sonucunda IL-1, IL-6, TNF- α gibi primer inflamatuvar aracılardan yanı sıra uterin kasılmaları uyarabilen ve plasental kan akımını değiştirebilen prostaglandin E2 (PGE2) gibi araçlar açığa çıkar. Bu bulgular enfeksiyonların -özellikle gram negatif aerob enfeksiyonların -sistemik maternal inflamatuvar cevap ve fetal-plasental üniteye inflamasyonu içeren olaylar kaskadını başlatarak anormal gebelik sonuçlarına yol açabileceğini göstermektedir [29](şekil 1).



Şekil 1. Koryoamniyonitin patofizyolojisi. Maternal/ fetal yanıt ve komplikasyonlar [26]

Koryoamniyonit gelişiminde ve ortaya çıkacak problemlerde (preterm doğum, BPD, serebral palsi) etiyolojik ajanın yanısıra, hem annenin hem de fetüsün immün sistemi ve immün düzenleyici genlerindeki polimorfizmler önemlidir [30]. Sitokinler ile ilgili polimorfizmlerin pre ve perinatal beyin hasarını etkilediğine yönelik gün geçtikçe daha çok delil elde edilmektedir [31]. Bu polimorfizmler, proinflamatuvar veya antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını etkileyen genetik farklılıklardır. Örneğin TNF- α geninin promotör bölgesinde (-308) pozisyonundaki polimorfizmin preterm doğum ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Preterm bebeklerle yapılan bir çalışmada aynı polimorfizme sahip bebeklerde ciddi intraventricüler kanama sıklığının daha yüksek olduğu ve serebral palsi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serebral palsi ile olan bu ilişkinin özellikle 32 haftanın altında doğan hemiplejili ve quadripeljili bebeklerde daha belirgin olduğu gözlenmiştir [32]. IL-6 geninin promotör bölgesi (-174)ncü pozisyonundaki polimorfizmin yenidoğanlarda monositlerin LPS ile aktifleşmesini kolaylaştırdığı gözlenmiş ve bu polimorfizmi olan 32 haftanın altında doğan prematürelde periventricüler kanama riskinin arttığı ve kraniyal ultrasonografide ak madde hasarının daha fazla olduğu saptanmıştır [33]. IL-6 sentezini artıran başka bir polimorfizmde ise kraniyal ultrasonografilerde farklılık yokken, polimorfizmi olan bebeklerin bilişsel gelişimlerinin daha kötü olduğu gözlemlenmiştir [34]. Bu olumsuz etkilerin tersine anti-

inflamatuvar bir sitokin olan IL-10'nun sentezini artıran bir polimorfizmin pretermelerde ak madde hasarı riskini belirgin şekilde azalttığı tespit edilmiştir [35].

Intrauterin inflamasyonun fetüs üzerine etkileri

Koryoamniyonitlerin önemli bir bölümü antenatal dönemde belirti vermez. Ancak ciddi vakalarda ateş, lökositoz, artmış CRP düzeyi gibi sistemik veya vajinal akıntı, uterus hassasiyeti gibi lokal belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Koryoamniyonitte, fetal inflamasyon bulgularının olması (funizit, artmış kord IL-6 seviyesi), inflamasyonun fetüs açısından daha ciddi bir seviyede olduğunu göstermektedir [5]. Koryoamniyonit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar cevap sendromu (FİCS) olarak isimlendirilir [36]. FİCS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur [37]. Esas olarak kordosentezle alınan örneklerde fetal venöz plazma IL-6 seviyelerinin 11pg/ml'nin üzerine yükselmesi olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanda yüksek IL-6 seviyeleri ile funizit arasında yüksek derecede anlamlı ilişki olduğunun tespit edilmiş olmasından dolayı, FİCS'in tanımı yüksek IL-6 seviyeleri ve/veya funizit varlığını içerecek şekilde genişletilmiştir [38]. FİCS preterm eylemdeki veya PROM'lu kadınların bir kısmında mevcuttur. FİCS'in tokolize cevapsızlıkla ve multisistem tutulumuna ek olarak PVL, serebral palsi, fetal sepsis, fetal kardiyak disfonksiyon, hipotiroidi, prematüre retinopatisi (ROP) ve BPD gibi fetal-neonatal morbiditelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [39].

Prematür membran rüptürü (PROM) ve preterm doğum

PROM, doğum eylemi başlamadan membranların yırtılması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum 37. gebelik haftasından sonra gerçekleşirse "term PROM", bundan önce gerçekleşirse "preterm PROM (pPROM)" olarak isimlendirilir. İlerleyici membran zayıflamasının fizyolojik bir sonucu olan term PROM, termdeki hastaların %8'inde görülür ve çoğu zaman spontan doğum eylemi ve doğum ile sonuçlanır. En önemli komplikasyonları intrauterin enfeksiyon ve umbilikal kord basıdır. Preterm doğumların yaklaşık 1/3'ünde PROM mevcuttur [40]. pPROM birlikte etki eden çok çeşitli patolojik mekanizmalardan kaynaklanabilir. İntraamniyotik enfeksiyonun pPROM'la, özellikle de pPROM 30. gestasyon haftasından önce gerçekleşiyorsa sıklıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir [41]. pPROM hastalarının %13-60'ında intraamniyotik enfeksiyon bulguları mevcuttur. Antenatal bakımdaki ciddi ilerlemelere rağmen, preterm doğum halen tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Batı ülkelerinde preterm doğum oranı tüm canlı doğumların %5-13'ünü oluşturur [42]. Preterm doğumlar klinik prezentasyonuna göre genellikle spontan preterm doğumlar (%50), pPROM (%30) ve iyatrojenik maternal ya da fetal komplikasyonlar nedeniyle tıbbi olarak endike preterm doğumlar (%20) şeklinde sınıflandırılır [40]. Çocuklardaki uzun dönem nörolojik hasarların yarısından preterm doğumlar sorumludur [43]. Doğumu başlatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmese de amniyotik boşluğun enfeksiyonu hem term hem de preterm doğum ile ilişkili önemli bir faktördür [44,45]. Bakteriye vajinoz, asemptomatik bile olsa preterm doğumun güçlü bir prediktörüdür ve sistemik maternal inflamatuvar cevap ile ilişkili bulunmuştur [46]. Koryoamniyonitli bebeklerin yarısından fazlası 28 haftanın altında doğmaktadır ve büyük kısmı klinik olarak belirti vermez [47]. Bu hastaların çoğunda tanı, doğumdan sonra amniyon sıvı kültürü veya histolojik inceleme ile konulur [48]. Otuz haftanın altında doğan be-

beklerin, amniyon sıvısında proinflamatuvar sitokin düzeyi daha yüksek saptanmıştır [49]. Özellikle amniyon sıvısında IL-6'nın ikinci trimesterde yüksek tespit edilmesinin preterm doğum için önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir [50].

Merkezi sinir sistemi (MSS)

Antenatal ve perinatal dönemde beyin, inflamatuvar aracılıklı olaylar için önemli bir hedef olduğu açık bir şekilde anlaşılmıştır. Değişik gestasyon haftalarında beyin gelişiminin farklı safhalarındaki etkilenmeler hayat boyu etkili olabilecek problemlere yol açabilir. Perinatal beyin hasarı; gelişme geriliği, mental retardasyon, serebral palsi, davranış sorunları gibi nörolojik problemlerin en önemli sebeplerindedir [51]. Geçmişte, PVL ve hemorajik parankimal infarkt gibi lezyonların sadece hipoksik-iskemik olaylara bağlı olarak geliştiği düşünülmekteydi. Ancak serebral kan akımı 5-10 ml/100gr/dakikaya kadar düşen bebeklerde dahi normal nörolojik gelişimin olduğunun görülmesi başka faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür [52]. Antenatal enfeksiyon, inflamasyon ve fetal inflamatuvar cevap ile ilgili klinik ve hayvan çalışmaları sayesinde günümüzde fetal inflamasyon ve beyin hasarı veya anormal beyin gelişimi arasında ilişki olduğu konusunda şüphe kalmamıştır [53-55].

Ayrıca koryoamniyonit, yenidoğanın immatür beyinde hipoksik-iskemik hasara yatkınlığı artıran önemli bir etkidir [56]. Epidemiyolojik çalışmalar, antenatal inflamasyon ve hipoksik-iskemik olaya maruz kalan term bebeklerin, sadece hipoksik olay yaşayanlara göre serebral palsi riskinde belirgin bir artış olduğunu göstermiştir (OR 78; 95% CI 4.8-406) [57]. Yoon ve arkadaşlarının 123 preterm bebekte yaptığı bir kohort çalışmasında, intraamniyotik inflamasyon veya FİCS bulgularının olmasının serebral palsi gelişmesi için güçlü ve bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Antenatal inflamasyon ve sitokin düzeyleri ile ilgili yapılan bir başka çalışmada amniyotik sıvıda artmış IL-6 düzeylerinin ak madde hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [58].

Otuziki haftanın altında doğan prematüre bebeklerde en sık görülen beyin hasarı yaygın veya fokal ak madde hasarı veya PVL'dir [59]. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin %21'inde ak madde hasarı olduğunu göstermiştir [60]. Klinik çalışmalar antenatal dönemde inflamasyona maruz kalan bebeklerde PVL ve serebral palsi gelişme riskinin belirgin derecede arttığını göstermiştir [61]. Otuz haftanın altında doğan pretermilerin postnatal ilk hafta içinde beyin MRG'lerinin incelendiği bir çalışmada, bebeklerin yarısından fazlasında beyin anormallikleri saptanmış, bu anormalliklerin çoğunun eski lezyonlar olduğu ve kord kanından bakılan proinflamatuvar sitokin düzeylerinin beyin hasarı tespit edilen bebeklerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [62]. İUİ'ye bağlı beyin hasarının oluşumuna dair patofizyolojik mekanizmalar halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak son bulgular annedeki veya fetüsteki sistemik immün cevaptan daha çok fetüs beynindeki lokal inflamasyonun daha etkili olduğunu göstermektedir.

Literatürde annede oluşan inflamasyon ve üretilen sitokinlerin fetüse geçişi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda annedeki inflamasyon sonrası fetüs beyinde IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeylerinin yükseldiğini bildirilirken [63,64] bazı çalışmalarda ise TNF- α ve IL-1 β 'nin anneden fetüse geçmediği, IL-6'nın ise az miktarda geçebildiği bildirilmiştir [65]. Ancak hayvan deneylerinde anneye LPS enjeksiyonu sonrasında fetüs beyinde artmış proinflamatuvar sitokin mRNA düzeylerinin tespit edilmesi, bu sitokinlerin beyin dokusu içinde üretildiğini; lokal

inflamasyonun, sistemik inflamasyonun devamı şeklinde ortaya çıktığını ve inflamasyona bağlı beyin hasarı gelişiminde lokal inflamasyonun asıl önemli faktör olduğunu kanıtlamıştır [66,67]. İnflamasyonun beyin dokusuna nasıl iletildiğine dair mekanizmalar halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Deneysel çalışmalar inflamasyona bağlı aşırı üretilen sitokinlerin oligodendrosit ve onların öncülleri üzerine toksik etkileri olduğunu göstermiştir [68]. İnflamatuvar sitokinler; glutamat, nitrik oksit (NO), oksijen radikalleri gibi toksik ürünlerin salınımına yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır [69,70]. Ayrıca intrauterin inflamasyon, astrositlerin uyarılmasına ve myelin ile ilişkili genlerin downregülasyonuna neden olmaktadır [71]. İUİ'nin araştırıldığı hayvan deneylerinde, inflamasyonun ak maddede mikrogliya aktivasyonuna, astrositlerin zarar görmesine ve oligodendrositlerin azalmasına yol açtığı, beyin yapısında ise subkortikal ak madde, striatum, hipokampus gibi subkortikal bölgelerde nöronal hasara yol açtığı gösterilmiştir [72]. Ayrıca IL-1, TNF- α ve IL-6'nın nöronal kültürlerde dentrit sayısı ve uzunluğunu azalttığı tespit edilmiştir [73].

Son dönemlerde ortaya konan bilgiler, doğal bağışıklığın ve toll-like reseptörlerin (TLR), MSS'deki immün reaksiyonların önemli bir bileşeni olduğunu göstermiştir. Doğal bağışıklık ve TLR'ler beyin değişik patojen ve antijenlere karşı savunmasındaki en önemli sistemdir. Günümüzde insanda 11 farklı TLR tanımlanmıştır. Her TLR bakteriyel ve fungal patojenlerin genel yapısal özellik gösteren spesifik bir parçasını tanıır. İmmün sistemin bir uzantısı olan mikrogliya çeşitli tiplerde TLR (TLR1-9) üretebilir [74]. Astrositlerde de daha düşük düzeyde TLR tespit edilmiştir. Özellikle TLR4, LPS'nin mikrogliya tarafından tanınması ve algılanması açısından önemlidir [75]. TLR4 ile LPS'nin bağlanması mitojenle aktive olmuş protein kinazların (ERK1/2, p38, JNK, NF- κ B) ve transkripsiyon faktörlerinin (IRF-5, AP-1) uyarılmasını sağlayarak proinflamatuvar sitokin salınımını artırır. Ayrıca farklı bir yol üzerinden tip 1 interferonların (IFN- α , IFN- β) üretimini artırır [76]. Proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasında nükleer faktör-kappa (NF- κ B) yolağının aktiflenmesi önemlidir [77]. Peptidoglikan ile aktiflenen TLR1 ve TLR2'nin ilk trimester trofoblastlarında apoptoza yol açtığı ve TLR6'nın ise NF- κ B aktivasyonu ile trofoblastlardan IL-8 ve IL-6 salınımına yol açtığı gösterilmiştir [78].

Sitokinlerin, MSS'de değişik hücre grupları üzerine olan bu olumsuz etkilerine rağmen aynı zamanda normal beyin gelişimi, rejenerasyonu ve fonksiyonları için gerekli olduğu gösterilmiştir. Proinflamatuvar (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , IFN- γ) veya antiinflamatuvar (IL-4, IL-10) sitokin reseptörleri beyinde birçok hücrede bulunur ve beyin gelişimi ve fonksiyonunda çok önemli görevleri vardır. IL-1 β , astrositler, mikrogliya, oligodendrosit öncülleri ve farklılaşmış oligodendrositler tarafından salgılandığında diğer sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyarır ve inflamatuvar olayları başlatır [79]. TNF- α 'nın inflamatuvar ve nörotoksik etkileri olduğu bilinir ama aynı zamanda beyin gelişimi ve fonksiyonunda da önemli görevleri vardır. TNF- α , embriyonik dönemde beyinde fazla miktarda üretilir. TNF- α 'nın primer astrositler üzerine proliferasyonu artırıcı nöronlar üzerinde ise büyümeyi hızlandırıcı etkisi vardır [80]. Fetüste, TNF- α ve IL-1 β kortikal plağın gelişme safhasında yoğun sinaptogenezde glial hücreler tarafından normal gelişim için salgılanır [81]. Ayrıca kemirgenlerde IL-1 β ve TNF- α 'nın astrositlerden nöronal büyüme faktörü (NGF) salınımını artırarak nöron gelişimini desteklediği gösterilmiştir [82]. NGF'nin, perinatal dönemde nöroprotektif ve oligodendrosit gelişimine yardımcı etkileri vardır [83].

Akciğerler

İntrauterin enfeksiyon veya inflamasyon akciğerleri doğrudan etkileyebileceği gibi, preterm doğuma neden olarak dolaylı olarak akciğer gelişimini bozabilmektedir. Birçok postnatal faktörün (mekanik ventilasyon, yüksek oksijen, erken enfeksiyon) akciğerlerde inflamasyona neden olduğu bilinmektedir [84]. Ancak bu inflamasyonun prematüre bebeklerin bir kısmında prenatal dönemde başladığı gösterilmiştir. Watterberg ve arkadaşları koryoamniyonitin, preterm bebeklerin postnatal trakeal aspiratlarından alınan örneklerdeki yüksek IL-1 β düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir [85]. Bu çalışmada, hem koryoamniyonit hem de trakeal aspiratta inflamasyon bulgularının olması BPD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Amniyosentez yapılan 69 preterm bebekte yapılan bir çalışmada, amniyotik sıvıda yüksek IL-6, TNF- α , IL-1 β ve IL-8 düzeylerinin BPD gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır [86]. BPD ile ilişkili bulunan bu inflamatuvar sitokinler doku hasarı, hava yolu hücrelerinde apoptoz, mikrovasküler geçirgenlikte artış ve havayollarına lökosit göçüne neden olarak inflamasyonu şiddetlendirmektedirler [87]. İnflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı ve iyileştirme mekanizmaları uzun dönemde fibrozise yol açarak BPD patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bununla beraber prenatal inflamasyonun akciğer maturasyonunu hızlandırıcı etkisi vardır. İntraamniyotik IL-1 uygulanan tavşanlarda, anormal akciğer gelişiminin yanında surfaktan protein A sentezinin arttığı saptanmıştır [88]. Jobe ve arkadaşlarının koyunlarda yaptığı bir çalışmada intraamniyotik uygulanan LPS'nin steroidden bağımsız olarak akciğer maturasyonunda ve surfaktan sentezinde artışa yol açtığı gösterilmiştir [89]. Daha sonra yapılan çalışmalarda, akciğer inflamasyonu ve maturasyonuna yol açan en önemli aracı molekülün IL-1 olduğunu saptamışlardır [90]. Bu bulguların yansması olarak klinik çalışmalarda histolojik koryoamniyonit, yüksek kan IL-6 düzeyi, bakteriyel kolonizasyon ve PROM'un, respiratuvar distress sendromu (RDS) gelişimini azalttığı gösterilmiştir [85,91]. Ancak prenatal inflamasyonun erken dönemde akciğer gelişimi üzerine olan olumlu etkilerine rağmen, uzun dönemde BPD ve astım gelişme riski anlamlı derecede artmıştır.

Diğer organlar

İntrauterin inflamasyonun birçok organ sistemi üzerine hem gelişimleri hem de postnatal komplikasyonlar açısından olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. ROP, prematüre bebeklerde disorganize retinal damar gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Hafif görme kusurlarından körlüğe kadar değişebilen problemlere yol açabilir. Patofizyolojisinde oksijen toksisitesi ve rölatif hipoksi rol oynasa da, son dönemde yapılan bir çalışmada koryoamniyonitin şiddetli ROP ile pozitif korele olduğu saptanmıştır [92]. Geçici prematüre hipotiroksinemisi, prematüre bebeklerde en sık rastlanan tiroid fonksiyon bozukluğudur. De Felice ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik koryoamniyonitin geçici prematüre hipotiroksinemisi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [93]. Bunların dışında antenatal inflamasyonun deri, kardiyovasküler sistem, karaciğer, timüs, adrenal bez gibi çok çeşitli organlar üzerine olumsuz etkileri olabileceği saptanmıştır.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamniyonitis -a complex pathophysiologic syndrome. *Placenta* 2010;31(2):113-20.

- Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamniyonitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988;319(15):972-80.
- Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, Botti JJ, Schachter J, Naeye RL. Placental microbiology and histology and the pathogenesis of chorioamniyonitis. *Obstet Gynecol* 1984;64(6):802-6.
- Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamniyonitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):1000-5.
- Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipour S, Austgulen R. Histologic chorioamniyonitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109(5):534-9.
- Kobak AJ. Fetal bacteremia: a contribution to the mechanism of intrauterine infection and to the pathogenesis of placentitis. *Am J Obstet Gynecol* 1930;19(3):299-316.
- Knox IC, Hoerner JK. Role of infection in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59(1):190-4.
- Hawkinson JA, Schulman H. Prematurity associated with cervicitis and vaginitis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94(7):898-902.
- MacVicar J. Chorioamniyonitis. *Clin Obstet Gynecol* 1970;13(2):272-90.
- Romero R, Mazar M, Wu YK, Sirtori M, Oyarzun E, Mitchell MD, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol* 1988;12(4):262-79.
- Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW. Chorioamniyonitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol* 2010;30(Suppl1):21-30.
- Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(5):1317-26.
- Sperling RS, Newton E, Gibbs RS. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants. *J Infect Dis* 1988;157(1):113-7.
- Eschenbach DA. Ureaplasma urealyticum and premature birth. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl.1):100-6.
- Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008;61(12):1261-75.
- Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):757-89.
- Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1254-60.
- Witt A, Berger A, Gruber CJ, Petricevic L, Apfalter P, Worda C, et al. Increased intrauterine frequency of Ureaplasma urealyticum in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(5):1663-9.
- Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 2002;109(1):34-43.
- Silver HM. Listeriosis during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53(12):737-40.
- Soper DE, Mayhall CG, Dalton HP. Risk factors for intraamniotic infection: a prospective epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):562-6.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(5):1130-6.
- Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamniyonitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4):375e1-5.
- Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamniyonitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):211-6.
- Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997;278(3):207-11.
- Hunt JS, Fishback JL. Amniochorion: immunologic aspects - a review. *Am J Reprod Immunol* 1989;21(3-4):114-8.
- Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamniyonitis. *Clin Perinatol* 2010;37(2):339-54.
- Abbas KA, Lichtman AH, Pillai. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 267-302.
- Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2004 Dec;47(4):808-21.
- Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141(1):3-9.
- Baier RJ. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant. *Front Biosci* 2006;11:1371-87.
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):674-80.
- Harding DR, Dhamrait S, Whitelaw A, Humphries SE, Marlow N, Montgomery HE. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? *Pediatrics* 2004;114(4):941-7.
- Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N. Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study. *Pediatr Res* 2005;58(1):117-20.

35. Dördelmann M, Kerk J, Dressler F, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dammann CE, et al. Interleukin-10 high producer allele and ultrasound-defined periventricular white matter abnormalities in preterm infants: a preliminary study. *Neuropediatrics* 2006;37(3):130–6.
36. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3):652–83.
37. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):194–202.
38. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(1):18–25.
39. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(6):459–70.
40. Hollier LM. Preventing preterm birth: what works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(2):124–31.
41. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):675–81.
42. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75–84.
43. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82(1):127–35.
44. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31(3):553–84.
45. Romero R, Nores J, Mazor M, Sepulveda W, Oyarzun E, Parra M, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity during term labor. Prevalence and clinical significance. *J Reprod Med* 1993;38(7):543–8.
46. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(3):662–8.
47. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 2009;123(5):1314–9.
48. Faye-Petersen OM. The placenta in preterm birth. *J Clin Pathol* 2008;61(12):1261–75.
49. Berry SM, Romero R, Gomez R, Puder KS, Ghezzi F, Cotton DB, et al. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1315–20.
50. Wenstrom KD, Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, DuBard MB, Cliver SP. Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):546–50.
51. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(2):134–40.
52. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Delpy DT, Cope M, Reynolds EO. Cotside measurement of cerebral blood flow in ill newborn infants by near infrared spectroscopy. *Lancet* 1988;2(8614):770–1.
53. Wu YW, Colford Jr JM. Chorioamniionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284(11):1417–24.
54. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamniionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290(20):2677–84.
55. Cai Z, Pan ZL, Pang Y, Evans OB, Rhodes PG. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. *Pediatr Res* 2000;47(1):64–72.
56. Sarkar S, Kaplan C, Wiswell TE, Spitzer AR. Histological chorioamniionitis and the risk of early intraventricular hemorrhage in infants born < or = 28 weeks gestation. *J Perinatol* 2005;25(12):749–52.
57. Nelson KB & Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(2):507–13.
58. Martinez E, Figueroa R, Garry D, Visintainer P, Patel K, Verma U, et al. Elevated amniotic fluid interleukin-6 as a predictor of neonatal periventricular leukomalacia and intraventricular hemorrhage. *J Mat Fetal Invest* 1998;8(3):101–7.
59. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Rev* 1999;30(2):107–34.
60. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355(7):685–94.
61. Wu YW, Colford Jr JM. Chorioamniionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284(11):1417–24.
62. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001;358(9294):1699–1700.
63. Beloosesky R, Gayle DA, Amidi F, Nunez SE, Babu J, Desai M, et al. N-Acetylcysteine suppresses amniotic fluid and placenta inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide in rats. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):268–73.
64. Gayle DA, Beloosesky R, Desai M, Amidi F, Nunez SE, Ross MG. Maternal LPS induces cytokines in the amniotic fluid and corticotropin releasing hormone in the fetal rat brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(6):1024–9.
65. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, Laine K, Alanen A. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol* 2005;106(4):802–7.
66. Cai Z, Pan ZL, Pang Y, Evans OB, Rhodes PG. Cytokine induction in fetal rat brains and brain injury in neonatal rats after maternal lipopolysaccharide administration. *Pediatr Res* 2000;47(1):64–72.
67. Liverman CS, Kaftan HA, Cui L, Hersperger SG, Taboada E, Klein RM et al. Altered expression of pro-inflammatory and developmental genes in the fetal brain in a mouse model of maternal infection. *Neurosci Lett* 2006;399(3):220–5.
68. Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11(2):89–96.
69. Shen Y, Yu HM, Yuan TM, Gu WZ, Wu YD. Intrauterine infection induced oligodendrocyte injury and inducible nitric oxide synthase expression in developing rat brain. *J Perinat Med* 2007;35(3):203–9.
70. Jensen A, Garnier Y, Middelani J, Berger R. Perinatal brain damage—from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110(suppl.1):70–9.
71. Yu HM, Yuan TM, Gu WZ, Li JP. Expression of glial fibrillary acidic protein in developing rat brain after intrauterine infection. *Neuropathology* 2004;24(2):136–43.
72. Mallard C, Welin AK, Peebles D, Hagberg H, Kjellmer I. White matter injury following systemic endotoxemia or asphyxia in the fetal sheep. *Neurochem Res* 2003;28(2):215–23.
73. Gilmore JH, Fredrik JL, Vadlamudi S, Lauder JM. Prenatal infection and risk for schizophrenia: IL-1beta, IL-6, and TNFalpha inhibit cortical neuron dendrite development. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(7):1221–9.
74. Bsbisi M, Ravid R, Gveric D, van Noort JM. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(11):1013–21.
75. Kopp E, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2003;15(4):396–401.
76. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783–801.
77. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001;2(8):675–80.
78. Abrahams VM, Aldo PB, Murphy SP, Visintin I, Koga K, Wilson G, et al. TLR6 modulates first trimester trophoblast responses to peptidoglycan. *J Immunol* 2008;180(9):6035–43.
79. Merrill JE, Benveniste EN. Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends Neurosci* 1996;19(8):331–8.
80. Barna BP, Estes ML, Jacobs BS, Hudson S, Ransohoff RM. Human astrocytes proliferate in response to tumor necrosis factor alpha. *J Neuroimmunol* 1990;30(2-3):239–43.
81. Dziegielewska KM, Moller JE, Potter AM, Ek J, Lane MA, Saunders NR. Acute-phase cytokines IL-1beta and TNF-alpha in brain development. *Cell Tissue Res* 2000;299(3):335–45.
82. Lee SC, Liu W, Dickson DW, Brosnan CF, Berman JW. Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1beta. *J Immunol* 1993;150(7):2659–67.
83. Dammann O, Bueter W, Leviton A, Gressens P, Dammann CE. Neuregulin-1: a potential endogenous protector in perinatal brain white matter damage. *Neonatology* 2008;93(3):182–7.
84. Groneck P, Goetze-Speer B, Speer CP. Inflammatory bronchopulmonary response of preterm infants with microbial colonisation of the airways at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(1):51–5.
85. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamniionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97(2):210–5.
86. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4):825–30.
87. Groneck P, Götz-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93(5):712–8.
88. Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest* 1997;99(12):2992–9.
89. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TJ, Gore Ervin M, Padbury JF, et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1656–61.
90. Ikegami M, Moss TJ, Kallapur SG, Mulrooney N, Kramer BW, Nitsos I, et al. Minimal lung and systemic responses to TNF-alpha in preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;285(1):121–9.
91. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H et al. Chorioamniionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod* 2000;15(10):2234–40.
92. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dordelmann M, Dressler F, Kerk J, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009;85(5):325–9.
93. De Felice C, Bagnoli F, Toti P, Musaro MA, Peruzzi L, Paffetti P, et al. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamniionitis. *J Perinat Med* 2005;33(6):514–8.