

# Fetal Enflamatuar Yanıt Sendromu ve Beyin Zedelenmesi

## Fetal Inflammatory Response Syndrome and Brain Damage

Abdullah Kumral\*, Didem Cemile Yeşilirmak\*\*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, \*Doç.Dr., \*\*Uzm.Dr.

### ÖZET

Preterm doğuma ve neonatal komplikasyonlara neden olan faktörler içerisinde en sık saptanan nedenlerin başında intrauterin enfeksiyonve/veya enflamasyon gelmektedir. Mikroorganizma veya ürünlerinin fetusa ulaşması sitokin salınışına ve sistemik fetal enflamatuar cevaba (FIRS) neden olmaktadır. FIRS; fetal veya neonatal beyin hasarına neden olarak ileride serebral palsi (CP) gelişimine yol açmaktadır. İntrauterin dönemde sitokinlerin neden olacağı beyaz cevher hasarı ve preterm doğum ile CP arasındaki ilişki günümüzde iyi bilinmektedir. Klinikte karşımıza periventriküler lökomalazi (PVL) olarak çıkan beyaz cevher hasarı, nörogelişimsel prognoz ve CP'nin ağırlığı açısından oldukça önemlidir. (Güncel Pediatri 2007; 5: 25-7)

**Anahtar kelimeler:** Fetal enflamatuar yanıt sendromu, beyin hasarı

### SUMMARY

Intrauterine infection/inflammation has been identified as the most common cause of preterm delivery and neonatal complications. When microorganisms or their products gain access to the fetus they stimulate the production of cytokines and a systemic response termed FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome). Subsequently, FIRS was implicated as a cause of fetal or neonatal brain injury that leads to cerebral palsy (CP). A relationship between CP and intra-amniotic inflammation was demonstrated, intrauterine infection may lead to activation of the cytokine network which in turn can cause white matter brain damage and preterm delivery, as well and as the future development of CP. This white matter insult is identified clinically as periventricular leucomalacia (PVL) which is associated with the subsequent development of impaired neurological outcomes of variable severity including CP. (Güncel Pediatri 2007; 5: 25-7)

**Key words:** Fetal inflammatory response syndrome, brain injury

Fetusta ortaya çıkan sistemik enflamatuar cevap, "fetal enflamatuar yanıt sendromu" (FIRS) olarak adlandırılır. Amniyotik sıvı ve fetal kanda artmış pro-enflamatuar sitokinler ve fetal vaskülit varlığı; periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsi (CP), bronkopulmoner displazi (BPD), fetal sepsis, ve fetal kardiyak disfonksiyon gibi çok sayıda fetal ve neonatal sekel gelişimi ile ilişkilidir. Son zamanlarda, maternal enflamatuar yanıtta çok, fetal enflamatuar cevabın preterm doğum, beyaz cevher hasarı, CP ve kognitif problemlerle olan ilişkisinin daha önemli olduğu anlaşılmaya başlamıştır (1).

### Patogenez ve Nörobiyoloji

Fetal enflamatuar yanıt sendromunun neden olacağı beyin hasarında, korioamnionit ve fetal vaskülitin önemi büyüktür (2).

*Korioamnionit;* histolojik, klinik ve mikrobiyolojik düzeyde tanımlanabilmektedir. Kendi aralarında prognoz açısından iyi bir korelasyon olmamakla birlikte, kısa ve uzun dönem nörolojik morbiditeden sorumludurlar (3).

*Fetal vaskülit;* koryon (koryonik vaskülit) ve umbilikal kord (funisit-umbilikal vaskülit) damar duvarlarında nötrofillerin varlığı

olarak tanımlanır. Fetal vaskülit, fetal enflamatuar yanıtın en önemli komponentlerinden biridir, ve burada maternal lökositler intervillöz aralıktan koryonik yüzeye, buradan da amnion ve amniyotik sıvıya geçerek umbilikal korda invaze olmaktadır. Araştırmalar; fetal vaskülit ile beyin hasarı arasında olan ilişkinin, korioamnionit ile olan ilişkiden çok daha güçlü olduğu yönündedir (4).

*Intrauterin enfeksiyon,* erken membran rüptürü ve preterm doğumun en önemli başlatıcı nedeni olarak gözükmektedir. Maternal enflamatuar yanıtın gelişimi önemli olmakla birlikte, intraamniyotik sitokinlerin fetal orijinli olduğu yönündeki veriler ağırlıktadır. Fetal sitokin düzeyleri ve fetal vaskülit gelişimi ile, amniyon enflamasyonunun şiddeti arasındaki korelasyon, maternal serum düzeyleri ile gözükmemektedir. Bu verilerde göstermektedir ki; fetal enflamatuar cevabın, oluşabilecek sonuçlar üzerine olan katkısı daha önemlidir (5).

*İmmatür beyinin anatomik ve vasküler özellikleri* hasarın belirleyicisi olmaktadır. Yetersiz serebral otoregülatuar cevap ve basınç-pasif serebral dolaşım en önemli iki özellik olarak göze çarpmaktadır. Sonuçta iskemi-reperfüzyon mikrogial aktivasyona, sitokinlerin salınımına, migrasyonuna ve adhezyonuna ve makrofajların aktivasyonuna neden olarak beyaz cevherde oligodendrosit hasarına neden olmaktadır (6,7).

*Fetal enflamatuar yanıt sendromunun oluşum zamanı*, hasarın ve prognozun belirleyicisi olmaktadır. Oligodendrositlerin gelişim basamakları açısından bakıldığında Pre-oligodendrositler hedef populasyonu oluşturmaktadır. Bu erken hücreler basit multipolar, mitotik olarak aktif geç oligodendrosit progenitörleridir. İmmatür oligodendrositler ise, postmitotik multipolar hücre kompleksidir. Periventriküler beyaz cevher hasarında major hedef populasyon pre-oligodendrositlerdir. Beyaz cevherde myelinizasyonun başladığı pre-oligodendrositten, immatür oligodendrosite geçtiği dönemde periventriküler beyaz cevher hasarı riski azalmaktadır. Oligodendrosit prekürsörlerinin bu hasara yakınlığından artmış serbest radikal hasarı ve yetersiz antioksidan defans sistemi sorumlu tutulmaktadır (8).

*Intrauterin enfeksiyon sırasında veya sonrasında proenflamatuar sitokinler fetal beyine nasıl geçer ve intraventriküler hemoraji ve beyaz cevher hasarı gelişimine nasıl katkıda bulunurlar?*

Uterus, fetal dolaşım ve fetal beyin üç kompartıman olarak düşünülebilir; plasenta anne ve fetus arasında, kan beyin bariyeri ise fetal sistemik dolaşım ile fetal beyin arasındaki bariyerdir. Sitokinler uterus/amniyotik sıvı ve/veya plasentadan orijin almaktadır. İntraamniyotik sitokinlerin kaynağı; membranlar, plasental doku veya fetal orijinli olabilir. Bazı pro-enflamatuar sitokinler, muhtemelen amniyotik/plasental sitokinlere cevap olarak fetal dolaşımdaki hücreler tarafından yapılmaktadır. Bu sitokinler daha sonra beyine geçebilecekleri gibi, fetal idrarla amniyotik sıvıya da geçebilir. *Sitokinler intraventriküler hemoraji gelişimine nasıl katkıda bulunur?* Fetal ve neonatal dolaşımdaki sitokinler, germinal matriks damarlarındaki endoteliuma hasar verebilirler. Ayrıca serebrospinal sıvı yoluyla da germinal matrikse ulaşabilirler. Üçüncü bir yol ise, mikroglia ve astrositlerden germinal matriks kan damarlarına geçiştir. Astrositler sitokin yapabilme kapasitesine sahiptirler ve kan beyin bariyerini oluşturan endotelial hücreler ile yakın iletişim içerisindedirler. *Sitokinler beyaz cevher hasarı gelişimine nasıl katkıda bulunurlar?* İntraventriküler hemoraji ve ventrikülomegalie neden olarak, beyaz cevher hasarı gelişimine katkıda bulunabilir. Ventrikülomegali, periventriküler kapillerlerde kompresyona neden olarak, iskemiye neden olur. Ayrıca sitokinler direk olarak oligodendrosit hasarını da artırabilir (9-11).

*Monosit/makrofajlar ve diğer lökositlerin beyinde hasara katkıda bulunduğu bilinmektedir, yani debrisleri temizlemek için değil hasarı oluşturmak için buradadırlar.* Beyaz cevher hasarında sitokinlerin katkısının ötesinde aktive lökositlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Fetal ve maternal enflamatuar yanıt sendromları içerisinde; sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, ekstraselüler matriks proteinleri ve matriks metalloproteazlar yer almaktadır. Bu sayılanların tümü, dolaşım dışında yer alan hücrelerin transendotelial migrasyonunu ve organ parankiminin içerisine yapışmasını kolaylaştırır. Transendotelial migrasyon süreci muhtemelen enflamatuar sitokinlerle başlar. Aktive olan sitokinler dolaşımdaki lökositleri aktive eder, kan-beyin bariyerinin etkinliğini azaltır. Kan beyin bariyerini geçen aktive lökositler mikroglia ve astrositleri aktive eder. Aktive olan bu mikroglia ve astrositler daha çok sitokin ve kemokin yapmaya başlayarak bir kısır döngü oluştu-

dur. Hasarın oluşum ve devamında monosit/makrofajlar ve diğer lökositlerin aktivasyonu, yarı ömrü kısa olan enflamatuar kaskattan daha fazla hasara neden olmaktadır (12).

## Tanı

FIRS fetal dolaşımında pro-enflamatuar sitokinlerin artışıyla karakterize bir durumdur. FIRS, orijinal olarak fetal kanda IL-6 konsantrasyonunun >11 ng/ml olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak tek bir zaman diliminde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi, yeterli artışı göstermeyeceğinden, enflamatuar cevap ve morbiditeler arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta yetersiz kalacaktır. IL-6 ve IL-8 düzeyleri umbilikal kord kanında ve postnatal altıncı saatte en yüksek düzeylerde iken, azalarak 72. saatte en düşük düzeylerine ulaşmaktadır. IL-10 düzeyleri ise postnatal 6. saatte pik yapar ve sonrasında 72. saate kadar azalır. Bu nedenle intrauterin enflamasyonun zamanı ve postnatal dönemde sitokinlerin değerlendirilme zamanı önemli olmaktadır (13).

Intrauterin enflamasyon ile serebral hasar arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, doğumdan hemen sonra çekilen beyin MRI ile umbilikal kord kanında artmış sitokin konsantrasyonları (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10) ve CD45RO<sup>+</sup> T lenfositleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Sonuçlar intrauterin immün cevabı artanlarda serebral lezyon riskinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (14).

Uygulanım kolaylığı ve ulaşılabilirliği açısından transfontanel ultrasonografi tanı ve izlemde önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Değerlendirme zamanı ve intrauterin enflamasyonun zamanı ve şiddeti sonuçları etkilemektedir. Bir çalışmada erken membran rüptürünü izleyerek, geçen sürenin artmasıyla paralel olarak asendan transservikal enfeksiyon ve plasental enflamasyon oranı artmış olmasına rağmen kraniyal ultrasonografi (Cr USG) ile tanımlanan intraventriküler kanama (IVH), ventrikülomegali ve beyaz cevher hasarında artış saptanmamıştır. Erken membran rüptürü dışındaki preterm doğuma neden olan olaylar, bebeklerin doğum haftası, maternal enflamasyona rağmen, fetal enflamatuar yanıt gelişmemiş olması gibi nedenler bu sonucun ortaya çıkmasına sıklıkla neden olabilmektedir (11,15).

Günümüzde, intrauterin enflamasyonun neden olacağı fetal etkilenmeyi değerlendirmede; umbilikal kord kanındaki sitokin düzeyleri, plasental patolojik inceleme, postnatal dönemde klinik muayene ve Cr USG ve MRI yöntemleri ile santal sinir sisteminin görüntülenmesi tanıda kullanılan yöntemlerdir. Ancak hiçbir yöntem tek başına uzun dönem nörolojik prognozu öngörmeye yeterli gözükmemektedir.

## Prognoz

Uzun dönem nörolojik prognoz açısından ele alındığında FIRS; serebral palsy, motor disfonksiyon ve kognitif bozukluklara neden olabilmektedir. İntraamniyotik enflamasyon ve sistemik fetal enflamatuar cevabın varlığı ile üç yaşında CP gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; amniyotik sıvı sitokin konsantrasyonları (IL-6 ve IL-8) ve beyaz küre sayısı iz-

lemde CP gelişen vakalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada sistemik fetal enflamatuar yanıt gelişmesi (funisit), hem beyinde beyaz cevher hasarı gelişimi hem de üç yaşında CP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak ne intrauterin enfeksiyon ne de enflamasyon beyin hasarı ve CP gelişimi açısından yeterli nedenler olarak gözükmemektedir. Çünkü diğer araştırmalara bakıldığında; amniyotik kavitede mikrobiyal invazyonun varlığı gösterilen fetüslerin %82'sinde ve intrauterin enflamasyonun varlığı gösterilen fetüslerin %76'sında CP gelişmemektedir. Bunun nedeni olarak, çevresel ve genetik faktörler gösterilmektedir. Proenflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, enfeksiyon ve hasara do-ku cevabının oluşumunda önemli rol oynamaktadır (9,16).

Fetal enflamatuar yanıtın önemli bileşenlerinden olan IL-6 ve funisit varlığının nörolojik prognozu öngörmede, düzeltilmiş 18. ayda Bayley psikomotor gelişim indeks skorları analiz edilerek değerlendirildiğinde; IL-6 daha sensitif, funisit varlığı ise daha spesifik ve dolayısıyla pozitif prediktif değeri daha yüksek bulunmuştur. Funisitli doğan bebeklerin, yaşayanlarında 18.ayda psikomotor gelişim skorlarının normalin altında olma oranı %86 saptanmıştır (15).

Serebral beyaz cevher hasarı uzun dönem nöromotor, kognitif ve davranış problemlerine neden olmaktadır. Bununla beraber, antenatal enfeksiyona maruz kalan bazı bebeklerde beyaz cevher hasarı gelişirse de, immatürite ile ilişkili olarak nöronal hasar, nöronal disorganizasyon, nöronal programlanmış hücre ölümü, sinaptogenezde bozukluklar, ve nörotransmitterlerdeki bozukluklara bağlı olarak da beyin hasarı gelişebilmektedir. Transfontanel ultrasonografide beyaz cevher lezyonu veya ventriküler genişlemesi olan bebeklerin 6 yaşındaki değerlendirilmesinde; %41'inde mental retardasyon saptanırken, ultrasonografisi normal olanlarda bu oran %2 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu bebeklerde altı yaşındaki dikkat eksikliği, hiperaktivite ve tik bozuklukları da daha sık görülmüştür. Başka bir grubun araştırmasında ise iki, altı ve dokuz yaşında yapılan kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde USG tanısı, beyaz cevher hasarı olan bebeklerde kognitif fonksiyonların 2 yaşında en düşük düzeyde olduğu, diğer yaşlarda bu farkın ortadan kalktığı bulunmuştur. Motor performanslarının ise iki, altı ve dokuz yaşlarında daha kötü olduğu bulunmuştur (17).

Klinik ve histolojik korioamnionit (cCA ve hCA) ile CP veya kistik periventriküler lökomalazi (cPVL) gelişimi arasındaki ilişkinin araştırıldığı 30 araştırmanın meta analiz sonuçları; cCA'in term ve pretermelerde her iki bileşen açısından, hCA'ye göre daha riskli olduğunu ortaya koymuştur (18).

Özet olarak;

- İntrauterin enfeksiyon, preterm doğuma ve nörolojik sekele neden olmaktadır,

- Uzun dönem nörolojik prognoz açısından ele alındığında FIRS, maternal enflamatuar cevaptan daha önemlidir,
- Sonuçlar açısından ele alındığında, çevresel ve genetik faktörlerin rolü önemlidir,
- Güncel yaklaşım stratejilerinin yetersizliği nedeniyle yeni tanı ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology* 2002; 22:106-32.
2. Dammann O, Leviton A. Inflammatory brain damage in preterm newborns dry numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Hum Dev* 2004; 79:1-15.
3. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon H, Mazor M, Berry S. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202.
4. Kim GJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, Chi JG. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:496-500.
5. Ugwumadu A. Infection and fetal neurologic injury. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:106-11.
6. de Vries LS, van Bel F. Doppler ultrasound and periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2006; 117:112-3.
7. Fukuda S, Kato T, Kakita H, Yamada Y, Hussein MH, Kato I, Suzuki S, Togari H. Hemodynamics of the cerebral arteries of infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2006; 117:1-8.
8. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the preterm infants. *Pediatr Res* 2001; 50:553-62.
9. Yoon BH, Park CW, Chaivorapongsa. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003; 110:124-7.
10. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006; 34:5-12.
11. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm infants. *Pediatr Res* 1997; 42:1-8.
12. Dammann O, Durum S, Leviton A. Do white cells matter in white matter damage? *Trends in Neurosciences* 2001; 24:320-4.
13. Dammann O, Durum S, Leviton A. Role of the fetus in perinatal infection and neonatal brain damage. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:99-104.
14. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, Sullivan MH, Counsell SJ, Allsop J, Al-Nakib L, Rutherford MA, Battin M, Roberts I, Edwards AD. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358:1699-700.
15. Mittendorf R, Montag AG, MacMillan W, Janeczek S, Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Roizen N. Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1438-46.
16. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, Han TR. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Mar; 182:675-81.
17. Dammann O, Kuban KC, Leviton A. Perinatal infection, fetal inflammatory response, white matter damage, and cognitive limitations in children born preterm. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:46-50.
18. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000; 284:1417-24.