

**Koryoamniyonitin Perinatal ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkisi****The effect of Chorioamnionitis on Perinatal and Neonatal Outcomes**Sema ARAYICI<sup>1</sup>, Gülsüm KADIOĞLU ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Birgül SAY<sup>1</sup>, Nurdan URAŞ<sup>1</sup>, Uğur DİLMEN<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Ankara, Türkiye**ÖZET**

Prematüre doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Koryoamniyonit spontan prematüre doğum için majör risk faktörüdür. Çalışmalar arasındaki heterojenlik nedeniyle neonatal sonuçların değerlendirilmesi zordur. Yıllar içinde perinatal ve neonatal bakımdaki iyileşmeler nedeniyle koryoamniyonitin neonatal sonuçlar üzerine etkisi de daha az belirgin hale gelmiştir. Histolojik koryoamniyonit respiratuar distres sendromunun sıklık ve şiddetinin azalması ile ilişkilidir. Bununla birlikte uzun dönemde bronkopulmoner displazi sıklığını arttırmaktadır. Ayrıca koryoamniyonit erken neonatal sepsis, kistik periventriküler lökomalazi, beyaz cevher hasarı, serebral palsy ve intraventriküler hemoraji için bir risk faktörüdür.

**Anahtar kelimeler:** koryoamniyonit, prematürite**SUMMARY**

Preterm birth is a one of the important causes of neonatal morbidity and mortality. Chorioamnionitis is a major risk factor of preterm birth. Due to heterogeneity between studies are difficult to evaluate the neonatal outcome. In addition, due to improvements in perinatal and neonatal care over the years the effects of chorioamnionitis on neonatal outcomes have become less evident. Histologic chorioamnionitis is associated with a reduction of incidence and severity of respiratory distress syndrome. However, eventually contributing to an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. Also chorioamnionitis has been shown a risk factor for neonatal sepsis, cystic periventricular leukomalacia, white matter disease, cerebral palsy, and intraventricular hemorrhage.

**Key words:** Chorioamnionitis, prematurity

Prematüre doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Spontan prematüre doğum için majör risk faktörü olan koryoamniyonit, amniyon sıvısı, amniyokoryonik membran, plasenta ve/veya desiduanın inflamasyonudur (1). İnsidansı gestasyon haftası ile ters orantılıdır. Prematüre doğumlarda görülme sıklığı % 40-70 iken, term doğumlarda %2-4 olarak bildirilmektedir (2, 3). Yayınlar arasında insidansın değişken olması tarama şekli, risk faktörlerindeki farklılıklar, farklı tanı kriterleri ve obstetrikte değişen yaklaşımlarla açıklanmaktadır (3). Etiyoloji sıklıkla polimikrobiyaldir ve genellikle vajinal ya da enterik floradan kaynaklanan mikroorganizmalar rol oynamaktadır. Gebelik yaşı ne olursa olsun en sık izole edilen etkenler genital mikoplazmalardır (Ureaplasma ve Mycoplasma). Ayrıca anaeroblar (Gardnerella vaginalis), enterik Gram (-) basiller ve B grubu streptokoklar, Staphylococcus aureus, fungus (candida), parazitler ve virüsler de patogeneze rol oynamaktadır (4). Mikroorganizmaların uterin kaviteye geçişi sıklıkla asendan yolla vajen ve serviksten olmaktadır. Erken membran rüptürü bu yolla geçişi kolaylaştırmakta, bu şekilde sıklıkla normal bakteriyel flora üyeleri, bakteriyel vajinosis etkenleri ve B grubu streptokoklar uterin kaviteye geçmektedir. Maternal sepsis sırasında, kronik dental enfeksiyon ve periodontitis olan annelerden bakteriyemi sırasında hematogen yolla da geçiş olmaktadır. Bu yolla özellikle Listeria monocytogenes

geçişi bildirilmektedir. Ayrıca daha az sıklıkla amniyosentez ve fetal cerrahi gibi invaziv işlemler sırasında ya da tubalar aracılığı ile intraabdominal yoldan da geçiş görülmektedir (5). Koryoamniyonit için birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülenler uzamış doğum eylemi, uzamış membran rüptürü, servikal dilatasyon ve kısa serviks olarak bildirilmektedir (1, 3).

Koryoamniyonit klinik ve subklinik olarak tanımlanır. Klinik koryoamniyonit maternal ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) ile birlikte maternal lökositoz ( $> 15.000/\text{mm}^3$ ), maternal taşikardi ( $> 100/\text{dk}$ ), fetal taşikardi ( $> 160/\text{dk}$ ), uterin hassasiyet ve kötü kokulu amniyon sıvısından en az ikisinin birlikte olmasıyla tanımlanır. Subklinik ya da histolojik koryoamniyonit ise doğum sonrası plasentanın histolojik olarak incelenmesi ile tanımlanır. Etken sıklıkla düşük virülanslı mikroorganizmalardır. 30 hafta altındaki doğumlar tipik olarak histolojik koryoamniyonit ile ilişkilidir (6). Histolojik tanı koryoamniyotik membranlar, umbilikal kord ve plasental distekte inflamatuvar hücrelerin değerlendirilmesi ile konur. Maternal immun yanıt koryoamniyonda (koryoamniyonit), fetal immun yanıt ise umbilikal kordda inflamasyonla (funisit) kendini gösterir. Funisitli olguların hemen hepsinde koryoamniyonit bulunmasına rağmen koryoamniyonitli olguların sadece %60'ında funisit bulunmaktadır (7).

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Sema Arayıcı

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

06230 Hamamönü-Altındağ-Ankara

Tel/Phone: 0 312 310 31 00

E- mail: semadr@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 10.02.2015

Kabul Tarihi/ Accepted: 06.03.2015

## Koryoamniyonit ve Fetal/Neonatal Sonuçlar

Koryoamniyonit birçok organ sistemini etkilemektedir. Neonatal morbidite ve mortalite gestasyon haftası ile ters orantılıdır (1, 2). Neonatal sonuçlarda izole maternal ya da intrauterin inflamasyondan çok intrauterin enfeksiyona fetal immün yanıt önemli belirleyici faktördür. Aynı zamanda koryoamniyonit ile ilişkili fetal ve neonatal sonuçların şiddeti ve özellikleri enfekte eden organizmanın tipine, enfeksiyonun süresine, şiddetine ve etkilediği yere göre değişmektedir (2, 4, 8). Enfeksiyon ve inflamasyona yanıtın potansiyel sonuçları prematüre doğum, fetal büyüme geriliği ve kronik akciğer hastalığı gelişimidir. Bunun yanı sıra koryoamniyonite bağlı olarak perinatal ölüm, asfiksi, erken neonatal sepsis, pnömoni, menenjit, intraventricüler hemoraji, beyaz cevher hasarı, serebral palsi ve prematüre doğumla ilişkili morbiditeler de görülür (6, 9, 10). Koryoamniyonite bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda sepsis term bebeklerde %2-8, prematürelerde %28-40, pnömoni termlerde <%2-3, prematürelerde %10-20, grade 3-4 intrakraniyal kanama termlerde %8, prematürelerde %22-28, respiratuar distres termlerde %2-35, prematürelerde %62, perinatal ölüm ise termlerde %6 iken prematürelerde %25 oranında saptanmıştır (11).

## Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromu

Intrauterin enfeksiyona karşı fetusta ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap fetal inflamatuvar yanıt sendromu (FIRS) olarak adlandırılır. En önemli komponenti fetal vaskülitir. Klinik ve subklinik olarak sınıflandırılır. Klinik FIRS kord kanında interleukin-6 (IL-6) düzeyinin 11 pg/ml 'nin üzerinde olması, subklinik FIRS ise histolojik olarak fetal vaskülit bulgularının saptanması ile tanımlanır. Funisit (umbilikal vaskülit) ve koryonik vaskülit FIRS'in histolojik kanıtı olarak görülmektedir. FIRS'in oluşum zamanı fetusta ortaya çıkan hasarın ve prognozunu belirleyicisidir (6).

FIRS' da ortaya çıkan endotel aktivasyonu multiorgan disfonksiyonunda anahtar role sahiptir (12). Yapılan çalışmalarda FIRS perinatal mortalitenin yanısıra erken neonatal sepsis, pnömoni, intraventricüler hemoraji ve periventricüler lökomalazi gibi kısa dönem, serebral palsi ve bronkopulmoner displazi gibi uzun dönem morbiditelerle ilişkili bulunmuştur (13). Fetal vaskülit ile fetal ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişki, koryoamniyonit ile olan ilişkiden daha güçlü bulunmaktadır (14).

## Koryoamniyonit ve Preterm Eylem

Preterm eylemin yaklaşık %40'ının sebebi enfeksiyondur. Ancak çoğu zaman enfeksiyonun preterm eylemin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğunu belirlemek zordur (15). Son zamanlarda enfeksiyon ve inflamasyonun preterm eylemin önemli bir nedeni olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bu kanıtlardan bazıları, preterm eylemi olan hastalardan alınan amniyon sıvısı örneklerinde, eylem olmayan preterm ve termlere göre mikrobiyal kolonizasyon ve inflamatuvar sitokin düzeylerinin yüksek olması, hayvan deneylerinde mikroorganizma ya da mikrobiyal ürünlerin intrauterin ya da sistemik uygulanması sonucu preterm eylem ve doğumun gerçekleşmesi, pyelonefrit, pnömoni ve peridental enfeksiyon gibi maternal enfeksiyonların ya da subklinik intrauterin enfeksiyonların erken doğumla ilişkili olmasıdır (15).

Enfeksiyon ile ilişkili preterm eylemin mekanizması; mikroorganizmanın Toll like reseptörlerle tanınıp immün sistemi aktive ederek transkripsiyon faktörlerini (NF- $\kappa$ B, AP-1, STAT) içeren proinflamatuvar kaskadı tetiklemesi ve bunun sonucu olarak da interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , IL-6, tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinlerin, kemokinlerin (IL-8), prostaglandinlerin, proteazların ve diğer enzimlerin salınımına sebep olması ile açıklanmaktadır. Ortaya çı-

kan bu inflamatuvar ürünler uterus kontraksiyonlarına, plasenta dekolmanına, 'servikte olgunlaşma' olarak adlandırılan bir dizi biyokimyasal ve yapısal değişikliğe, fetal membranlarda zayıflama ve rüptüre neden olmaktadır (2, 8, 15). Ayrıca normalde üretilen prostaglandinler prostaglandin dehidrogenaz ile inaktive olurken koryonik enfeksiyon bu enzimin aktivitesini inhibe etmekte, bu nedenle artan prostaglandinler de myometrium kontraksiyonlarına sebep olmaktadır (2). Enfeksiyonun preterm eylemi tetiklemesindeki bir diğer yol ise fetusun enfekte olması ile fetal hipotalamik ve plasental corticotropin-releasing hormon ve buna bağlı olarak da corticotropin salınımının artması, bunun da fetal adrenallerden kortizol salınımını arttırmasıdır. Kortizol sekresyonunun artması prostaglandin üretimini arttırır. Ayrıca fetusun enfekte olması ile artan sitokin üretimi de preterm eyleme katkıda bulunmaktadır (2).

## Koryoamniyonit ve Sepsis

Prematüre bebeklerde enfeksiyon insidansı gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (9, 16). Ureaplasma urealyticum gibi düşük virülanslı patojenler genellikle maternal immüniite tarafından kontrol altına alınırken virülansı yüksek olan maternal genital ve üriner sistem patojenleri sıklıkla fetal enfeksiyon ve erken neonatal sepsise neden olmaktadır (9). Klinik koryoamniyonitte erken neonatal sepsis insidansı 2-10 kat artmaktadır. Histolojik koryoamniyonitle ilgili veriler değişken olmakla birlikte 32 hafta altı prematürelerde histolojik koryoamniyonit erken neonatal sepsis riskini arttırmaktadır (9, 10, 17-20). Strunk ve ark. yaptığı çalışmada 32 haftadan küçük prematürelerde histolojik koryoamniyonitin geç neonatal sepsis insidansını azalttığı gösterilmiştir (18). Görünüşteki bu geç sepsise karşı koruyucu etki subklinik koryoamniyonitin fetal/neonatal immün sistemi düşük dereceli olarak uyarması ile ilişkilendirilmiştir.

## Koryoamniyonit ve Akciğer

Respiratuar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD) ile prenatal inflamasyon ve/veya enfeksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak antenel steroid kullanımı, inflamasyonun şiddeti ve maruz kalınan süre, fetal inflamatuvar yanıt, sorumlu patojenler gibi prenatal faktörler ve postnatal faktörler nedeniyle bu ilişkiyi değerlendirmek zordur (9).

Koryoamniyonit antenatal proinflamatuvar yolakların aktivasyonu ile akciğerde inflamatuvar süreci başlatmaktadır (9, 19). Düşük dereceli inflamatuvar uyarın paradoksal olarak surfaktan sisteminin matürasyonunun hızlanmasına sebep olarak orta ve ciddi RDS insidansını azaltabilmektedir (21). Watterg ve ark. yaptığı prospektif çalışmada antenel steroid ya da ekzojen surfaktan almamış olan doğum ağırlığı <2000 gr prematüre bebeklerde histolojik koryoamniyonitin RDS riskinde azalmaya, BPD riskinde ise artışa sebep olduğunu gözlemlemiştir (21). Antenatal steroidin rutin kullanımı sonrasında yapılan çalışmalarda ise sonuçlar değişkendir. Koryoamniyonitin RDS insidans ve şiddetinde azalmaya sebep olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra RDS üzerine herhangi bir etkisinin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır (20-22). Bununla birlikte aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klinik koryoamniyonit ciddi akciğer hasarı ile surfaktan inaktivasyonu ve disfonksiyonuna bağlı olarak ciddi RDS gelişim riskini arttırmaktadır (19). Ayrıca histolojik koryoamniyote maruz kalan ve FIRS gelişen prematüre bebekler ekzojen surfaktan uygulanmasına yetersiz yanıt vermekte ve buna bağlı olarak mekanik ventilasyon süresi artmaktadır (23).

BPD gelişen akciğerde vaskülarizasyon ve alveolarizasyonun bozulması ile karakterize kronik akciğer hastalığıdır (8, 9). Prenatal inflamasyon ve resüsitasyon, oksijen toksisitesi, mekanik ventilasyon, pnömoni ve sepsis gibi postnatal faktörler BPD gelişimine katkıda bulunur (9). Hayvan çalışmalarında intrauterin

inflamasyonla fetal akciğer gelişiminin etkilendiği gösterilmiştir. Farelerde IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin amniyon içine uygulanması sonucu surfaktan protein A, B ve C mRNA ekspresyonu artmaktadır (24). Farelerde in vivo ve in vitro çalışmalarda amniyon içine lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu ile tip 2 alveolar epitel hücreleri sayısını artmaktadır (25). Koyunlarda intrauterin inflamasyon ilk 24 saatte inflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 mRNA ve kemokin (IP-10, MIG) düzeylerini arttırmaktadır (26). LPS enjeksiyonundan 1-4 gün sonra mikrovasküler markerların vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), VEGF reseptör 2, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), tirozin protein kinaz reseptör (Tie-2) ve platelet endotelial hücre adezyon molekülü (PECAM) ekspresyonlarında azalma meydana gelir. 2-4 gün içinde vasküler düz kas hipertrofisi ve adventisyta tabakasında kollajen birikimi sonucu pulmoner vasküler direnç artışı ve ardından da pulmoner kan akımında azalma ortaya çıkar (27). Yedi gün sonra hava yollarında yapısal yeniden şekillenme sonucu daha az ve daha geniş alveoller (alveol sayısında %20 azalma, genişliğinde %30 artış) ile alveol epitel tabakasında incelleme görülür (28). Ortaya çıkan vasküler yeniden yapılanma sonucu primer persistan pulmoner hipertansiyon, BPD ve hipoksi riskinde artışa sebep olmaktadır. Son yıllarda yapılan geniş kapsamlı bir derlemede koryoamniyonitin BPD gelişimi için bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (10, 29).

Ureaplasma urealyticum ile enfekte akciğerde orta-ağır fibrozis, elastin ve myofibroblast birikimi ile kronik inflamasyon gösterilmiştir (30). Koyun ve fare modellerinde ureaplasma proinflamatuvar, profibrotik, antiinflamatuvar ve antifibrotik faktörler arasındaki dengeyi bozduğu gösterilmiştir. Sakküler dönemde oluşan enfeksiyon alveolarizasyonu inhibe ederek tipik BPD'ye sebep olmaktadır (31). Yapılan meta analizlerde ureaplasma'nın BPD riskini arttırdığı doğrulanmıştır (32).

### Koryoamniyonit ve Nörogelişim

Epidemiyolojik çalışmalar özellikle serebral palsi, periventriküler lökomalazi ve intraventriküler hemoraji gibi perinatal beyin hasarı ile intrauterin inflamasyonun ilişkili olduğunu göstermektedir (8, 33). Koryoamniyonit fetal beyinde sitokin üretimini artırarak ve kan beyin bariyerine zarar vererek plazma proteinlerinin geçişine sebep olmakta ve oligodendroglial hasar meydana gelmektedir (7). Hayvan çalışmalarında amniyon içine E. coli enjeksiyonu ile glial hücrelerde karyoreksis, beyaz cevherde disorganizasyon ve dansite azalması gösterilmiştir (34). Ayrıca koyun fetuslarında LPS'e kronik maruziyet astrositoz ve oligodendrosit sayısında azalma şeklinde beyaz cevher hasarına, farelerde intraperitoneal LPS enjeksiyonu oligodendrositlerin sayı ve/veya fonksiyonlarında azalma ve buna bağlı olarak da myelinizasyonda azalmaya sebep olmaktadır (34). Preterm koyun fetuslarında amniyon içine LPS uygulamasından 48-96 saat sonra periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde inflamatuvar sitokin mRNA ekspresyonunda artış, periventriküler vasküler hasar ve hemoraji, 4-5 gün sonra ise artmış serebral perfüzyon gösterilmiştir. Bu bulgular doğum öncesinde serebral metabolik ihtiyacın arttığına işaret etmektedir (8). İnflamatuvar sitokin artışı ile beyin hasarı arasındaki ilişki serebral vasküler yapılar üzerine direkt etki ile serebral hipoperfüzyon ve iskemiyeye neden olması, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu sonucu kapiller tromboz ve beyaz cevherde nekroz ortaya çıkması, proinflamatuvar sitokinlerin mikrogial üretimi nedeniyle oligodendrositler ve myelin üzerine direkt toksik etki ile nöron kaybına sebep olması, serbest radikal üretimi ile immatür oligodendroglisollerin ölümü, ve ayrıca kan beyin bariyerinde artmış geçirgenliğe bağlı mikrobiyal ürünler ve sitokinlerin serebral dokuya direkt geçişi ile açıklanmaktadır (8, 35).

Prematüre bebeklerde histolojik ve klinik koryoamniyonit FIRS olsun ya da

olmasın kistik periventriküler lökomalazi (cPVL), beyaz cevher hasarı, intraventriküler hemoraji ve serebral palsi ile ilişkilidir (9, 20, 33, 36, 37). Son yıllarda yapılan prospektif, çok merkezli bir çalışma 28 hafta altındaki prematüre bebeklerde plasentada düşük virülanlı mikroorganizma kantlarının bulunması ile cPVL ve beyaz cevher hasarı, herhangi bir bakterinin saptanması ile kuadriparetik ve diparetik serebral palsi, polimikrobiyal enfeksiyonlar ile de beyaz cevher hasarı ve sonrasında serebral palsi gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermiştir (36). Ayrıca bu çalışmada histolojik koryoamniyonitin ventriküloomegali riskini arttırdığı da gösterilmiştir. Onbeş çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde klinik ve histoloji koryoamniyonit ile serebral palsi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (37). Histolojik koryoamniyonitle birlikte plasental perfüzyon bozukluğu olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düzeltilmiş 2. yaşta kötü nörolojik ve nörokognitif sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Ayrıca histolojik koryoamniyonit düzeltilmiş 18. ayda konuşmada gecikme ve işitme kaybı riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (39). Bununla birlikte histolojik koryoamniyonitin otizm ve şizofreni riskini arttırdığı gösterilmiştir (40). Buna karşın histolojik koryoamniyonit ile beyin gelişimi arasında ilişki saptanmayan az sayıda çalışma da bulunmaktadır (17, 41).

### Koryoamniyonit ve Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), prematüre bebeklerde gelişmekte olan retinanın vazoproliferatif hastalığıdır. Prematüre bebeklerde körlük ve görme kaybının önemli bir nedenidir. Etiyolojide immatürite ve oksijene maruziyet tartışmasız önemli bir rol oynamakta iken son zamanlarda enfeksiyon ve/veya inflamasyonun da ROP gelişiminde rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır (42). Yapılan çalışmalarda düşük IGF-1 düzeylerinin artmış ROP riski ile ilişkili olduğu, IGF-1 düzeyinin azaldıkça ciddi ROP riskinin de arttığı gösterilmiş olup maternal sistemik inflamasyonun da IGF-1 düzeylerinde azalmaya sebep olarak ROP gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (42, 43). Mikroorganizma ve/veya mikrobiyal ürünler proinflamatuvar sitokin üretimine sebep olarak VEGF üzerinden neovaskülarizasyona direkt etki ile, aynı zamanda dolaşım ve/veya solunum yetmezliğine bağlı sistemik kan basında patolojik dalgalanmalar ve hipotansiyon ile hipoksemi retinal perfüzyonun bozulmasına ve retinal iskemiyeye sebep olarak indirekt etki ile ROP gelişimine katkıda bulunmaktadır (42).

Birçok çalışmada neonatal sepsisin ciddi ROP gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44). Benzer şekilde yapılan derleme ve meta-analizlerde sistemik fungal enfeksiyon ile ROP gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (45).

### Koryoamniyonit ve Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK) prematüre doğumun bağırsak ilişkili önemli bir komplikasyonudur. Patogenezi tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte etiyolojide gastrointestinal inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (46). Antenatal dönemde başlayan proinflamatuvar sürecin NEK gelişimine katkısı henüz net olarak açıklanamamıştır. Hayvan çalışmalarında intraperitoneal ya da intraamniyotik lipopolisakkarit uygulaması ile IL-1 $\alpha$  aracılı ileal mukoza kalınlığında azalma, mukozal permeabilitede artış ve fetal bağırsak inflamasyonu meydana geldiği, mukozal hasarla birlikte bağırsak gelişiminin de hasar gördüğü gösterilmiştir (47). Bazı çalışmalarda koryoamniyonitin NEK ile ilişkisi gösterilirken, aralarında ilişki saptanamayan çalışmalar da vardır (48). Been ve ark.'ın yaptığı meta-analizde koryoamniyonit, kord kanında polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, amniyon sıvısında mikrobiyal polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği, Ureaplasma urealyticum kolonizasyonu, kord kanında artmış IL-6 ve IL-8 düzeyleri NEK ile ilişkili bulunmuştur (46).

## Koryoamniyonit ve Antenatal Steroid

Fetal akciğer matürasyonunu arttırmak için preterm eylemi olan kadınlara yapılan tek kür antenatal steroid neonatal mortalite, RDS, intraventriküler hemoraji, NEK ve erken neonatal sepsis insidansını azaltmaktadır. Klinik koryoamniyoniti olanlarda antenatal steroidin maternal ya da fetal enfeksiyonu şiddetlendirebileceğine dair endişeler bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda preterm erken membran rüptüründe antenatal steroid uygulamasının enfeksiyon riskini arttırmadığı saptanmıştır (49). Histolojik koryoamniyoniti olanlarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (48, 49). Sonuç olarak antenatal steroid prematüre bebeklerde erken doğumla ilişkili sonuçları iyileştirmekte ve intrauterin inflamasyonu olanlarda tek kür uygulanması güvenli görünmektedir.

## Sonuç

Koryoamniyonit spontan preterm eylem için bir risk faktörüdür. Neonatal morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmalar arasındaki heterojenlik nedeniyle neonatal sonuçların değerlendirilmesi zordur. Yıllar içinde perinatal ve neonatal bakımdaki iyileşmeler nedeniyle koryoamniyonitin neonatal sonuçlar üzerine etkisi de daha az belirgin hale gelmiştir. Perinatal enfeksiyon ve inflamasyon RDS ve geç başlangıçlı sepsis sıklığını azaltmaktadır. Bununla birlikte aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde surfaktan tedavisine yanıtı azaltmakta ve BPD riskini arttırmaktadır. Ayrıca koryoamniyonit erken neonatal sepsis, kistik periventriküler lökomalazi, beyaz cevher hasarı, serebral palsi ve intraventriküler hemoraji için bir risk faktörüdür. Gelecekte yapılacak olan yeterli sayıdaki kohort ve vaka-kontrol çalışmaları, perinatal inflamasyonun neonatal sonuçlar üzerine etkisi ile ilgili günümüzde mevcut olandan daha fazla bilgi sağlayacaktır.

## Referanslar

1. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37:339-54.
2. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
3. Czik MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1304-1311.
4. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25:21-39.
5. Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:20-5.
6. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-187.
7. Rovira N, Alarcon A, Iriondo M, Ibañez M, Poo P, Cusi V, Agut T, Pertierra A, Krauel X. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011;87:253-7.
8. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy*. 2013;2013:412831.
9. Bersani I, Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis--the good or the evil for neonatal outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:12-6.
10. Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S, Zekioğlu O, Koroglu OA, Cakmak B, Yalaz M, Akisu M, Sagol S. Histological chorioamnionitis: effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol*. 2013;54:267-74.
11. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol*. 1999;94:274-8.
12. D'Alquen D1, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, Speer CP. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 2005;57:263-9.
13. Hofer N, Kothari R, Morris N, Müller W, Resch B. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:542 1-11.
14. Kim CJ, 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.
15. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:12-9.
16. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:1314-9.
17. Henderson L, Russell L, Robertson CM, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, Laczcaze-Masmonteil T. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2011;158:397-402.
18. Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, Charles A, Burgner D. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129:e134-41.
19. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology*. 2011;99:316-9.
20. Arayici S, Kadioglu Simsek G, Oncel MY, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Zergeroglu S, Dilmen U. The effect of histological chorioamnionitis on the short-term outcome of preterm infants  $\leq 32$  weeks: a single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:1129-33.
21. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97:210-5.
22. Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:30-5.
23. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156:10-15.
24. Ikegami T, Tsuda A, Karube A, Kodama H, Hirano H, Tanaka T. Effects of intrauterine IL-6 and IL-8 on the expression of surfactant apoprotein mRNAs in the fetal rat lung. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93:97-103.
25. Prince LS, Okoh VO, Moninger TO, Matalon S. Lipopolysaccharide increases alveolar type II cell number in fetal mouse lungs through Toll-li-



- ke receptor 4 and NF-kappa B. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;287:L999-1006.
26. Kramer BW, Moss TJ, Willet KE, Newnham JP, Sly PD, Kallapur SG, Ikegami M, Jobe AH. Dose and time response after intraamniotic endotoxin in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:982-8.
  27. Kallapur SG, Bachurski CJ, Le Cras TD, Joshi SN, Ikegami M, Jobe AH. Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lung. *Am J Physiol.* 2004;287:L1178-85.
  28. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Research.* 2000;48:782-8.
  29. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:8-17.
  30. Viscardi RM, Manimtim WM, Sun CC, Duffy L, Cassell GH. Lung pathology in premature infants with *Ureaplasma urealyticum* infection. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5:141-50.
  31. Viscardi RM, Atamas SP, Luzina IG, Hasday JD, He JR, Sime PJ, Coalson JJ, Yoder BA. Antenatal *Ureaplasma urealyticum* respiratory tract infection stimulates proinflammatory, profibrotic responses in the preterm baboon lung. *Pediatr Res.* 2006;60:141-6.
  32. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:1033-9.
  33. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8:25-9.
  34. Nitsos I, Rees SM, Duncan J, Kramer BW, Harding R, Newnham JP, Moss TJ. Chronic exposure to intra-amniotic lipopolysaccharide affects the ovine fetal brain. *J Soc Gynecol Invest.* 2006;13:239-47.
  35. Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH, Towbin R, Bowen A, Roberts JM, Brozanski BS. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res.* 2002;51:310-6.
  36. Leviton A, Allred EN, Kuban KC, Hecht JL, Onderdonk AB, O'shea TM, Paneth N. Microbiologic and histologic characteristics of the extremely preterm infant's placenta predict white matter damage and later cerebral palsy. the ELGAN study. *Pediatr Res.* 2010;67:95-101.
  37. Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:387-92.
  38. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Paakko E, Kingsmore S, Vainionpaa L, Hallman M. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006;59:478-83.
  39. Suspiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zenardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Hum Dev.* 2009;85:187-9.
  40. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics.* 2008;121:758-65.
  41. Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L; PIPARI study group. Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:403-19.
  42. Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:26-9.
  43. Woo SJ, Park KH, Jung HJ, Kim Sn, Choe G, Ahn J, Park KH. Effects of maternal and placental inflammation on retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250:915-23.
  44. Liu PM, Fang PC, Huang CB, Kou HK, Chung MY, Yang YH, Chung CH. Risk factors of retinopathy of prematurity in premature infants weighing less than 1600 g. *Am J Perinatol.* 2005;22:115-20.
  45. Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol.* 2008;28:61-6.
  46. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162:236-42.
  47. Giannone PJ, Nankervis CA, Richter JM, Schanbacher BL, Reber KM. Prenatal lipopolysaccharide increases postnatal intestinal injury in a rat model of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:276-82.
  48. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TA, de Krijger RR, Zimmermann LJ. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:5871-8.
  49. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004454.