

Fetal ve neonatal proenflamatuar sitokin yanıtı - perinatal beyin ve akciğer zedelenmesi ile ilişkisi

Nilgün Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Kültürsay N. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Fetal neonatal proinflammatory cytokine response-relation to perinatal brain and lung damage. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 299-307.

Perinatal infections are known to lead to preterm rupture of membranes and preterm labor. The role of proinflammatory cytokines has recently been understood in these pathologies. It has also been suggested that periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage, both of which are frequently seen in preterm infants, are related to perinatal cytokine response, most prominently to IL-1, IL-6, IL-8 and TNF and fetal inflammatory response may lead to brain damage and cerebral palsy in preterm infants. Even further spastic cerebral palsy in term infants is shown to be related to cytokine damage, and bacterial lipopolysaccharides sensitize the immature brain to hypoxic-ischemic insult. Lower scores in biophysical profile and depression and clinical asphyxia at birth may be the clinical symptoms of fetal inflammatory response. These patients are shown to have increased neonatal morbidity due to organ damage caused by increased cytokine response. Cytokines are also accused of in utero programming of the immature lung to increased postnatal inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Prevention of perinatal infection and inflammation has crucial importance not only to prevent preterm delivery but also persistent brain and lung damage.

Key words: newborn, preterm, cytokines, brain, lung.

ÖZET: Perinatal enfeksiyonların erken membran rüptürü ve prematür eyleme yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda proenflamatuar sitokinlerin bu olaylardaki rolü daha iyi anlaşılmıştır. Prematüre bebeklerde sık görülen periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji etiyolojisinde de perinatal sitokin yanıtının rolü olduğu, fetal enflamatuar yanıtın prematüre bebeklerde sık görülen beyin hasarına ve serebral felce yol açabileceği ileri sürülmektedir. Hatta matür bebeklerde de spastik serebral felç ile sitokin hasarı arasında ilişki olduğu, bakteri lipopolisakkaridinin beyni hipoksik iskemik hasara duyarlılaştırdığı da gösterilmiştir. Biyofizik profil bozulması ve doğumda depresyon ve asfiksi kliniği birçok olguda fetal enflamatuar yanıtın bir klinik bulgusudur. Bu bebeklerde aşırı enflamatuar sitokin yanıtının yol açtığı organ zedelenmesine bağlı olarak neonatal morbiditenin arttığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde sitokinlerin intrauterin dönemde akciğeri postnatal artmış kronik bir enflamatuar yanıtı programlayarak bronkopulmoner displazi gelişimine yol açtığı ileri sürülmektedir. Perinatal enfeksiyon ve enflamasyonun önlenmesi prematüre doğumun ve kalıcı beyin ve akciğer hasarının engellenmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, preterm, sitokin, beyin, akciğer.

İmmün sistem hormonları olarak da tanımlanabilecek olan sitokinler uyarıcı etkisi ile immün ve nonimmün hücrelerden sentezlenir ve hedef (target) hücre davranışını etkiler. Yerel veya uzak etkileri olabilir. Glukoprotein yapı-

sındaki bu mediatörlerden immün hücreler arası stimülatör veya inhibitör uyarılar taşıyanlar interlökinler, lökosit kemotaksisini tetikleyenler kemokinler olarak adlandırılırlar^{1,2}. Sitokinler şöyle sınıflandırılabilir:

- Nonspesifik immüneyi ve enflamasyonu arttıranlar (proenflamatuar sitokinler): interlökin (IL)-1 (IL-1), IL-6, IL-8, interferon (IFN)- α , IL5, tümör nekrozis faktör (TNF), IFN- γ
- Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiasyonunda görev alanlar (spesifik immüneye): IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16.
- Kemik iliği prekürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar: granülosit (G-CSF) ve granülosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimulan faktör.
- Regülatör sitokinler: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF- β .
- Kemokinler: IL-8, RANTES ("regulated on activation normally T-cell express and secreted"; eosinofil ve monosit kemotaksisi), monosit kemoatraktan protein (MCP) 1,2,3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj enflamatuar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β).

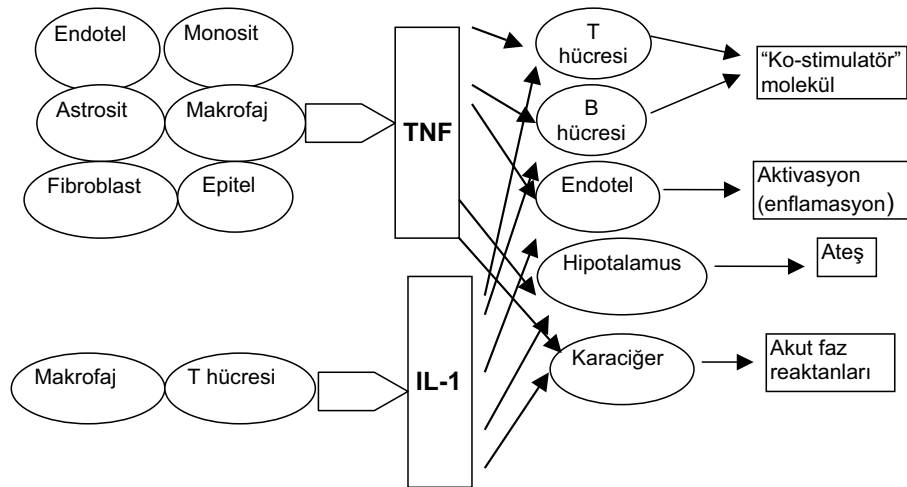
Proenflamatuar sitokinler içinde TNF ve IL-1 sitokin kaskadındaki çok önemli rolleri nedeniyle proinflamatuar orkestra şefleri olarak tanımlanabilirler (Şekil 1). TNF (TNF- α , TNF- β) ve IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra (reseptör antagonist)) bu ailenin bireyleridir³.

Sitokinlerin başlıca etkileri yerel ve sistemik olarak şöyle özetlenebilir³. Yerel etkileri: endotel hücresi aktivasyonu ile adezyon molekülünü ekspresyonu, lökosit endotel yapışması ve

etkileşimi, lökositlerin endoteli geçip enflamasyon bölgesine kemotaksisi, lökosit aktivasyonu (hücrede solunumsal patlama, serbest oksijen radikalleri salınımı, degranülasyon, fagositoz ve sitotoksikite aktivasyonu), prokoagülan aktivite, sitokin sentezini yeniden aktive etme, endojen mediatör salınımı; sistemik etkiler: ateş, akut faz reaksiyonu, spesifik olmayan konakçı reaksiyonu ile ilişkili koloni stimulan faktör artışı, NK aktivasyonu, T hücre çoğalması, B hücre aktivasyonu, sitotoksik T hücre artışı. Bu arada diğer proenflamatuar mediatörler endotelden TNF- α ve IL-1 etkisi ile salınırlar ve vazodilatatör [(NO, PAF, trombosit aktive edici faktör), PG (prostaglandin) E-2) PGI-2] veya vazokonstriktör (endotelin) etki yaparlar³.

TNF proenflamatuar sitokinlerin yanı sıra antiinflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β), ayrıca doğal sitokin inhibitörleri olan IL-1ra ve solubl TNF reseptörlerinin üretimini de tetikler. Böylece aşırı sitokin yanıtı dengelenir³.

Bakteri, endotoksin, yanık, şok, travmada aşırı sitokin yanıtı oluşabilir. SIRS (sistemik enflamatuar cevap sendromu), endotelde yaygın enflamasyonla vasküler permeabilite artışı ve sistemik hipotansiyon, şok, ödem, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), akciğer ödemi, kanama, multiorgan yetmezliği ortaya çıkar. TNF infüzyonu septik şok benzeri tablo yapar. Bu durumda proenflamatuar sitokinler iki yönü keskin bıçak gibi etki eder. İmmün yanıt yararlıdır; ama aşırı olduğunda ölüme yol açabilir^{1,3}.



Şekil 1. Spesifik olmayan immüneye, proenflamatuar yanıt; interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α).

Yenidoğanda sitokin yanıtı

Kord kanı monositlerinin sitokin üretim kapasitesi yetersizdir³:

TNF- α Erişkin >Matür >> Prematür
 IL-1 Erişkin = Matür = Prematür
 IL-6 Erişkin \geq Matür >> Prematür
 IL-8 Erişkin \geq Matür >> Prematür

Mikst makrofaj monosit kültürlerinde Th1 tipi yanıt için kritik üç sitokin (IFN- γ , IL-12, IL-18) salınımı yetersiz bulunmuştur⁴. Schultz ve arkadaşları⁵ ise endotoksine prematür ve matür bebek monositlerinin yetersiz değil, sağlıklı erişkinden daha aşırı yanıt verdiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca sitokin reseptör ekspresyonu da araştırılmış ve CD4, T; CD8 T ve B lenfositlerde IL-2 p55, TNFR rp75, CD4 T lenfositlerde IL-2 p75, CD8 T lenfositlerde IFN- γ , B lenfositlerde IL-4 reseptörleri de ayrıca yetersiz olarak bulunmuştur².

Perinatal enfeksiyonlarda en sık gösterilen IL-6 yüksekliğidir. TNF erken zirve yapıp düştüğü için her zaman gösterilememiştir. IL-1 güvenilir bir endikatör değildir. IL-8 tanıda yardımcı olabilir³. Enfeksiyona neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 yanıtını araştıran Özdemir ve arkadaşları⁶ on sağlıklı yenidoğan, on sağlıklı erişkine oranla on septik yenidoğanda bu enflamatuar sitokinlerin hepsinin arttığını göstermişlerdir. Kantar ve arkadaşları⁷ septik prematürelere sağlıklı yenidoğanlardan yüksek ve tedavi ertesi normale dönen GM-CSF ve IL-6 yüksekliği saptamışlardır.

Nekrotizan enterokolit (NEK)'li hastaların %71'inde TNF'nin yüksek, IL-6'nın ise evre 2 ve 3'de yüksek bulunmuş; TNF'nin erken belirti, IL-6'nın kötü prognoz göstergesi olduğu ileri sürülmüştür³. Caplan ve arkadaşları⁸ 12 NEK'li yenidoğanda kontrole göre PAF ve TNF'nin yükseldiğini saptamıştır. NEK'le beraber sepsis varlığında IL-6 10 kata kadar yükselir ve mortalite indikatörüdür³.

Dollner ve arkadaşları⁹ erken sepsisli 52, enfeksiyon dışı hastalığı olan 33 ve sağlıklı 99 yenidoğanda umbilikal kord TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, "soluble" TNF reseptör p55 ve p75, IL-1 reseptör antagonist düzeylerini çalışmış ve sitokin yüksekliğinin sepsisli prematüre bebekleri ayırt ettirici olmakla birlikte zamanında doğan bebeklerde farkın anlamlı bulunmadığını bildirmişlerdir. Ramognoli ve arkadaşları¹⁰ sepsis, pnömoni ve NEK'li

bebeklerde IL-6, IL-10 ve CRP yüksek olduğunu yüksek IL-10'nun mortalite göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Sitokinler ve erken doğum ilişkisi

Özellikle 30 haftadan erken prematüre eylemin başlamasında ve erken membran rüptürü etiyojisinde sitokin kaskadının rolü açıklanmıştır. Koriomnionit açılmamış membran varlığında erken doğum eylemi riskini üç kat, prematür ve erken membran rüptürü (PPROM) varlığında dört kat arttırmaktadır¹¹.

Erken gebelikte endometriuma yerleşen bakteriler düşük nedeni olabilir. Düşük oluşmazsa endometrial enfeksiyonlu gebede gebeliğin orta dönemlerinde fetal immün sistem antijenleri tanımaya başladığında enfeksiyon kaynaklı erken doğum riski artar. Organizma erken dönemde uterusu ulaşıp anne immün sistemi tarafından ortadan kaldırılırsa yeni enfeksiyon gelişme olasılığı azalır. Bu nedenle gebeliğin normal süresinin bitimine doğru intrauterin enfeksiyon sıklığı azalır¹².

Koriodesidual aralığa bakteri invazyonu, endotoksin, ekzotoksin desidua ve fetal membranlardan bir dizi sitokin (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ve G-CSF) sentezler. Sitokinler, endo- ve ekzotoksin prostaglandin sentez ve salınımı, nötrofil kemotaksisi, infiltrasyon ve aktivasyonuna yol açar. Metalloproteaz sentez ve salınımı ile PPROM ortaya çıkar¹¹. Maternal hücre infiltrasyonu ile birlikte fetal membranlarda apoptoz gelişimi zarların erken yırtılmasında sorumlu tutulmuştur¹³. Korionik dokularda prostaglandin dehidrogenaz azalması ile prostaglandin artar. Ayrıca koriomnionit varlığında fetal hipotalamik ve plasental CRH (kortizon salgılatıcı hormon) artarak fetal kortikotropin ve kortizol düzeylerinde artmaya ve prostaglandin artışına yol açar. Tüm bu süreçler erken doğum eylemini başlatır¹⁴.

Sitokinler ve fetal-neonatal hastalıklar ilişkisi

Plasentada bulunan enflamatuar mediatörler ve mikroorganizmalar fetal gastrointestinal sistem, hava yolları veya umbilikal damarlar yolu ile fetusa da ulaşırlar. Enflamatuar mediatörler neonatal hastalıkların gelişiminde rol oynarlar¹⁵. Rogers ve arkadaşları¹⁶ zamanında doğan bebeklerde hafif koriomnionit ve tek damar

funisit varlığında IL-6 yanıtı verirken, prematüre bebeklerin ancak ağır korioamnionit ve üç damar funisit varlığında artmış IL-6 yüksekliği gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Açılmamış membranları olan afebril anneden doğan 151 prematüre bebeğin annelerinden amniosentezle elde edilen amniotik sıvı örneklerinde gebelerin 45'inde (%30) kültür pozitifliği veya TNF- α yüksekliği saptanmıştır. Gebeliğin 30. haftasından erken doğum yapan annelerde amniotik sıvı sitokinleri 31-34 hafta arası doğum yapanlardan yüksek bulunmuştur. İlk 24 saatte ölen 11 bebekten dokuzunda amniotik sıvıda kültür pozitifliği veya artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır. Yaşayan 140 bebekte amniotik sıvı enfeksiyonu/artmış TNF- α düzeylerinin respiratuar distres sendromu (RDS), evre 3-4 intraventriküler hemoraji (İVH), NEK ve multiorgan yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹².

Dollner ve arkadaşları¹⁷ tarafından lökosit infiltrasyonu olmayan 74, hafif korioamnionitli 84 ve ağır korioamnionitli 63 plasenta değerlendirilmiş ve bu annelerden doğan bebeklerde umbilikal kord kanı TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, "soluble" TNF reseptör p55 ve p75, IL-1ra ve CRP düzeyleri çalışılmıştır. Ağır korioamnionit varlığında umbilikal kordda proenflamatuar ve anti-enflamatuar tüm mediatörlerde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bebeklerin 49'unda asfiksi, RDS, sepsis saptanırken 172 bebek sağlıklı bulunmuştur. Umbilikal kord sitokinleri (IL-1 β) ve CRP dışında ağır neonatal hastalıklı bebeklerde sağlıklı bebeklerden yüksek olarak saptanmıştır.

Gomez ve arkadaşları¹⁸ prematür eylemli 105 ve PPRM'lu 152 kadında kordosentez ile elde edilen fetal plazma IL-6 değerinin 11 pg/ml üzerinde olmasının fetal enflamatuar yanıt "cut-off" değeri olarak kabul edilebileceğini ve bu rakamın üzerindeki IL-6 değerlerinin neonatal morbidite ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada umbilikal ven ortanca (median) plazma IL-6 değeri klinik korioamnionitli annelerden doğan bebeklerde (27.46 pg/dl) kontrol grubundan (2.13 pg/dl) anlamlı olarak ($p < 0.01$) yüksek bulunduğu ve klinik bulgu veren korioamnionitli annelerden doğan bebeklerin %62'sinde IL-6'nın 11 pg/dl üzerinde olduğu saptanmıştır. Umbilikal arter IL-6 düzeylerinin umbilikal ven IL-6 düzey-

lerinden daha yüksek olduğu durumların, klinik bulgu veren korioamnionitli olgularda %77.8 olarak fetal enfeksiyon sıklığını yansıttığı vurgulanmıştır¹⁹.

Fetal enflamasyon varlığında erken doğum kurtuluş mu?

Erken membran rüptürlü anne bebeklerinde biyofizik aktivitede azalma gözlenmektedir. IL-1 ve TNF gibi proenflamatuar sitokinler santral sinir sistemine doğrudan etki ile somnolans ve vücut hareketlerinde azalma yaparlar. TNF ve IL-1 ile başlatılan PG-E sentezi total solunum hareketlerini azaltır. Biyofizik aktivitede azalma fetal enflamatuar yanıt sendromunun bir fetal klinik bulgusu olabilir. Prematüre eylem veya PPRM da miyometrial kontraksiyon, servikal dilatasyon, membran ve desidual aktivasyon ve rüptür anneye ait klinik bulguları yanıtır.

Doğru yaklaşımın tokoliz ve antibiyotik kullanımını mı yoksa erken doğum mu olduğu tartışmalıdır. Zaten korioamnionit varlığında tokolizin başarısızlığı da fetusun bu kötü intrauterin ortamdan bir an önce kurtulmak istemesi şeklinde algılanabilir¹⁹.

İntrauterin enfeksiyon, sitokinler ve beyin zedelenmesi

Gebeliğin 19-20. günlerinde E. coli lipopolisakkaritleri verilen sıçanların yenidoğan yavrularında beyinde anlamlı IL-6, IL-1 β , TNF- α ekspresyonu ve striatum düzeyinde artmış TUNEL-pozitif hücre (apoptotik hücre) saptanmıştır²⁰. Lipopolisakkaritler Toll-like reseptörler üzerinden sitokin yanıtını arttırarak hipertermi, hipotansiyon, serebral kan akımı azalması, iskemi ve asidoz yoluyla serebral zedelenme oluşturabilirler. İntrauterin enfeksiyon ve enflamasyonla beyin zedelenmesi gelişebileceği konusunda giderek artan bilgi birikimi oluşmaktadır^{20,21}.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden taburcu olan bebeklerin yaklaşık %10'unda serebral felç (SF) gelişmektedir. Yirmi beş haftadan erken doğan bebeklerde daha hafif gelişimsel problemlerin sıklığı %50'ye ulaşmaktadır²¹. Doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olan 591 bebekten yaşayan 407'sinin 324'ü uzun dönemde izlenebilmiş olan bir kohort çalışmada spastik dipleji PPRM+prematür eylem grubunda %12, diğer nedenlerle iatrojenik prematüre doğum ve preeklampsiye bağlı

prematürite grubunda %4 olarak bulunmuş; spastik diplejinin intrauterin enfeksiyöz nedenlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür²².

Verma ve arkadaşları²³ tarafından doğum ağırlığı 500-1750 gr olan 742 prematüre bebekte üçüncü ve yedinci günde kranial ultrasonografide İVH, periventriküler lökomalazi (PVL) aranmış ve gebelik yaşından bağımsız olarak histolojik değil, fakat klinik korioamnionitin hastalığın İVH ve PVL sıklığını ve ağırlığını arttırdığı gösterilmiştir. Korioamnionitte salınan sitokinlerin fetal dolaşıma katılıp fetal kan basıncı ve serebral kan akımı değişiklikleri yaparak İVH ve PVL etiopatogenesinde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Yoon ve arkadaşları²⁴ ilk üç günde kranial ultrasonografi yapılan prematürelere %14.5'sinde PVL saptandığını ve kord kanı IL-6 \geq 400 pg/ml olmasının (%72 duyarlılık ve %74 seçicilik ile) PVL'yi öngördüğünü saptamışlardır. Kord kanı IL-6 yüksekliği PVL ile ilişkili olmakla birlikte TNF, IL-1 β , IL-1ra ile bu ilişkinin gösterilmediği belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar tarafından postmortem incelemelerde PVL lezyonları olanlarda dokuda histokimyasal olarak TNF- α ve IL-6 yüksekliği gösterilmiştir²⁵.

Saliba ve arkadaşları²⁶ kistik PVL-korioamnionitis arasında anlamlı ilişki olduğu ve PVL'li bebeklerin beyin-omurilik sıvısında (BOS) INF- γ ve IL-1 anlamlı şekilde arttığını ifade etmişlerdir. De Felice ve arkadaşları²⁷ tarafından histolojik korioamnionitin klinik korioamnionite göre daha güvenilir şekilde erken nörolojik prognozu belirlediği, çünkü klinik bulguların silik olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada histolojik korioamnionit ile ultrasonografi ile izlenen PVL, İVH (evre > 3) ve neonatal konvülsiyonlar arasında çok yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Doğum ertesi ilk iki günde 40 bebekte ardarda kohort çalışma ile uygulanan kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de saptanan beyin zedelenmesi ile korioamnionitis arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve beyaz cevher hastalığı olan prematüre bebeklerde kord kanı proenflamatuar sitokin (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-10) düzeylerinin daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Antijenle 7-10 gün öncesinde karşılaşmayı gösterecek şekilde bellek hücre CD45RO pozitif T hücrelerde artma da beyaz

cevherdeki zedelenmenin intrauterin dönemde geliştiğini göstermiştir¹⁵.

Jacobsson ve arkadaşları²⁸ 296 sağlıklı kontrol prematüre ile spastik SF gelişen 91'i 32 haftadan önce, 57'si 32-36 hafta arasında doğan prematürede risk faktörlerini retrospektif değerlendirmiştir. Klinik korioamnionit, piyelonefrit, histolojik korioamnionit, PPRM ile doğum arası uzayan sürenin SF ile ilişkili olduğunu belirlemiştir. Otuz iki haftadan erken doğan SF'li bebeklerde doğumdan önce ateş sık ve annede antibiyotik kullanımı öyküsü diplejik SF ile ilişkili bulunmuştur. Spastik SF ile enfeksiyon ilişkisinin 32 haftadan erken doğan bebeklerde daha belirgin olduğu belirtilmiştir.

Yoon ve arkadaşları²⁹, 35 hafta ve öncesinde tekil doğan 123 prematürede üç yıllık izlemde SF sıklığının amniotik sıvı IL-6, IL-8 ve lökosit yüksekliği ve funisit (umbilikal vaskülit) saptananlarda daha fazla olduğunu ve hepsinin beyaz cevher hastalığı olduğunu belirtmişlerdir.

Grether ve arkadaşları³⁰ tarafından üçüncü yaşta SF izlenen matür bebeklerde maternal enfeksiyon sıklığı %22 olarak kontrol grubundan (%2.9) yüksek bulunmuştur. Maternal enfeksiyonlu bebeklerde; beşinci dakikada Apgar değeri altının altında ve maternal enfeksiyonlu SF grubunda da doğumda hipotansiyon, resüsitasyon gereksinimi ve neonatal konvülsiyonun daha sık olduğu gösterilmiştir.

Aynı grup tarafından zamanında doğan ve spastik SF gelişen 31 çocuğun ve 65 kontrol çocuğun doğumda alınmış kurutulmuş kan örneklerinden ultramikroanaliz ile sitokinler ve koagülasyon faktörleri çalışılmıştır. IL-1, IL-6, IL-8, IL-13 ve TNF- α ; özellikle spastik diplejik SF'de yüksek ve lipoprotein-a, antikardiyolipin, faktör V Leiden mutasyonu, antitrombin III, protein S ve C düzeyleri de kontrolden yüksek bulunmuştur. SF etiolojisinde enfeksiyon, koagülopati etiolojisinin dikkatle göze alınması gerektiği vurgulanmıştır³¹.

Korioamnionit ve serebral felç ilişkisi

Bu konuda yapılan bir meta-analiz çalışmasında prematüre bebeklerde klinik korioamnionit varlığında SF için RR 1.9 (%95 CI: 1.4-2.5), kistik-PVL için RR 3 (%95 CI: 2.2-4.0); histolojik korioamnionitis varlığında SF için RR 1.6 (%95 CI: 0.9-2.7), kistik-PVL için RR 2.1 (%95 CI: 1.5-2.9); matür bebeklerde klinik korioamnionit varlığında SF için RR 4.7 (%95 CI: 1.3-16.2) bulunmuştur³².

Perinatal asfiksi-sitokin-beyin zedelenmesi ilişkisi

Beyin iskemisi de santral sinir sisteminde (SSS) enflamatuar mediatörlerin salınmasıyla birliktedir. Hipoksi-iskemi immatür ve erişkin kemirici (rodent) beyinde IL-1 ve TNF- α ekspresyonu ile karakterli bir enflamatuar yanıt nedeni olur. Deneysel beyin zedelenmesi modellerinde artmış TNF- α gösterilmiştir. Kobay modelinde hipoksi-iskemi ertesi dördüncü saatte serum ve BOS'da TNF- α 'da artışla birlikte beyinde ödem ve nötrofil marjinasyonu olmaktadır²⁶.

Hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE)'de proenflamatuar sitokin-beyin zedelenmesi ilişkisi önemle sorgulanmaktadır. TNF- α apoptoz aktivatörüdür. Bu etkisini sitozolde sfingomyelinazı aktive edip seramid artışını sağlayarak yapar³³. Hipoksi-iskeminin nöronal hücrelerde lenfosit aracılıklı öldürme fonksiyonu için klasik reseptör olan Fas ekspresyonunu arttırdığı ve antikor-reseptör bağlantısında nöronal apoptoza yola açabilecek durumda olduğu gösterilmiştir³⁴.

Hipoksi ertesi altıncı saatte zirve yapan geçici bir IL-1 β ve TNF- α yüksekliği olduğu ve rekombinant IL-1ra hipoksi öncesi veya sonrasında verildiğinde beyin zedelenmesini engelleyebildiği gösterilmiştir³³. Yeni bulunan IL-18 fetal enflamatuar yanıt ile ilişkili olup amniotik sıvı düzeyleri prematür eylemle orantılıdır. IL-1 β "converting" enzim (ICE, Caspase 1) ve IL-18 hipoksi-iskemi ertesi neonatal sıçan beyin homojenizatlarında artmıştır. IL-18 eksikliği olan sıçanlarda; IL-18 taşıyanlara göre beyin zedelenmesi daha hafif olarak gerçekleşmektedir³⁵.

Yedi günlük sıçanlara dört saat sonra tek taraflı karotid ligasyonu ile hipoksi-iskemi oluşturulduğunda düşük doz lipopolisakkarit (0.3 mg/kg) verilmeden yalnızca kısa süreli hipoksi-iskemide beyin enfarktı olmadığı halde lipopolisakkarit ertesi uygulanan kısa süreli hipoksi-iskemide geliştiği gözlenmiştir. Bu bulgu, çalışmada kontrol altında tutulan serebral kan akımı ve hipertermi ile açıklanamamış ve artan CD14 mRNA ve TLR-4 mRNA ile gösterilen immün sistem değişikliklerinin hipoksik-iskemik zedelenme yarattığı düşünülmüştür³⁶.

Beyindeki birçok hücre (mikroglia, astrosit, endotel hücresi, nöronlar) sitokin sekrete edebilir. Kan-beyin engelini geçen sitokin sentez

ve sekresyon yetenekleri olan periferik kökenli mononükleer fagositler, T-lenfositler, NK hücreler ve polimorfonükleer hücreler beyin enflamasyon ve gliosisinde katkıda bulunabilir^{11,21}.

Doğumda düşük Apgar skoru ve asfiksi klinik bulguları maternal enfeksiyona yanıtla ortaya çıkan sitokinlerin plasentayı ve fetusun kan-beyin engelini geçerek oluşturduğu bulgular olabilir. Yani HİE'li bebeklerde olayı başlatan neden intrauterin enfeksiyon olabilir. Enfeksiyon ve hipoksinin oluşturduğu sitokin yanıtı beyindeki zedelenmede belirleyici olmaktadır. Sitokinler, NO, serbest oksijen radikalleri, diğer ajanlar nöronal ve glial gelişmeyi etkileyebilir. IL-6 ve TNF kuvvetli prokoagülan, trombojenik ve vazokonstriktör etkileri ile erişkinlerde enfarktüs ve inme (stroke) nedeni oldukları bilinmektedir. Sitokin kaynaklı hipotansiyon da beyin zedelenmesinde etkili olabilir^{21,31,34,35}.

Ancel ve arkadaşları³⁷ ağır HİE'li ve nöroradyolojik görüntüleme (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi) ile beyin zedelenmesi saptanan 20 bebekte yüksek BOS IL-6 düzeyleri varlığını göstermiştir. Oygür ve arkadaşları³³ plazma ve BOS sitokin değerleri ile 12. ayda nörolojik muayene ve Denver gelişim tarama testi (DGTT) ile belirlenen prognozları arasında ilişki aramıştır. Normal gelişim gösteren 11 hasta, anormal nörolojik bulgusu olan veya erken dönemde kaybedilen 19 hasta karşılaştırıldığında da BOS IL-1 α ve TNF- α değerleri normal gelişme gösteren grupta daha düşük bulunmuş, ölenler çıkarıldığında da fark anlamlı olarak saptanmıştır. Serum sitokin değerleri farklı değildir. IL-1 β daha değerli prediktör olarak gözlenmiştir. Bizde henüz yayınlanmamış bir çalışmamızda HİE'li yenidoğan bebeklerde BOS ve serum IL-6 değerlerinin kısa ve uzun dönem prognozu belirlemede yararlı olduğunu gösterdik.

İnterlökin-1 düşük konsantrasyonlarda nöroprotektif, aşırı üretildiğinde nörodejenerasyonda etkili olarak ikili etki yapabileceği belirtilmiştir. Beyin zedelenmesinden sorumlu olduğunu düşündüğümüz sitokinlerin zedelenmiş dokuda bulunmalarının tamir mekanizmasında yer almaları ile açıklanması bugün için eldeki verilerle açıklanamayan bir konudur. Resmin bütünü komplekstir. Sitokinlerin zedeleyici etkileri yanı sıra bu tip etkilerinin varlığı araştırmaya açıktır^{36,38}.

İntrauterin enfeksiyon-sitokinler-akciğer zedelenmesi ilişkisi

Klasik bronkopulmoner displazi (BPD) antenatal steroid ve surfaktan öncesi dönemde yaygındı ve ağır RDS'den sonra geliyordu. Tedavide kullanılan yüksek basınç, yüksek FiO₂ ve hava kaçakları etiyolojide sorumlu tutuluyordu. Günümüzde BPD'nin bu şekli giderek azalmıştır. "Yeni" veya "hafif" BPD ise sık olarak karşımıza çıkmaya başladı. Başlangıçta hafif bir RDS vardır; fakat apne ya da zayıf soluma gayreti nedeniyle düşük oksijen ve düşük basınçlarda uzayan ventilatör tedavi gereksinimleri olur. Zaman içinde ventilatör parametrelerinde artış gerektiren ilerleyici akciğer fonksiyon bozukluğu ve solunum yetmezliği bulguları gösterirler. Bu bozulma sıklıkla bakteriyel enfeksiyon ve persistan patent duktus arteriosus (PDA) ile tetiklenir. Akciğer grafisinde genellikle hafif bulgular, persistan diffüz opasifikasyonlar gösterir.

Ventilatör bağımlı bu küçük prematüre bebeklerde bronkoalveolar lavajda artmış nötrofil ve artmış sitokin aktivitesi gösterilmiştir. Sitomegalovirus (CMV) ve Ureaplasma ile kolonizasyon ve PDA'nın uzun süre açık kalması BPD sıklığını arttırır. Sistemik enfeksiyonlu bebeklerde serum prostaglandin ve TNF düzeyleri artar. Duktusun kalıcı kapanması gecikir, duktusta geç olarak yeniden açılma ve indometazin tedavisi yanıtızsızlığı olur^{39,40}.

Yoon ve arkadaşları⁴¹ tarafından amniotik sıvıda artmış IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 olan annelerden doğan bebeklerde BPD daha sık bulunmuştur. Bu durumda antenatal olarak sitokinlerle karşılaşmanın BPD riskini arttırdığını. BPD'den sorumlu zedelenmenin intrauterin dönemde başladığını ileri sürebiliriz.

Koyunda intraamniotik E. coli 055/B5 endotoksinin enjeksiyonu 1-100 mg arası dozlarda korioamniona granülosit toplanmasını ve proenflamatuar sitokin yanıtını uyarır. Apoptozda artışla birlikte fetal akciğer yapısında daha büyük ve daha az sayıda alveollerle kendini gösteren bir zedelenme oluşur. Bu bulgular gelişimin sakküler dönemindeki akciğerin steroid ile karşılaşması veya "yeni" BPD'de görülen zedelenme ile benzerdir. Yirmi dört saatte tüm surfaktan proteinleri için mRNA artar. Üç-dört gün içinde akciğer kompliansı, gaz değişimi, akciğer gaz hacmi artar ve yedi günde akciğer gaz hacminde dört katı artışa ulaşılır.

Bu matürasyonal yanıt korioamnionitis olmaksızın yalnızca endotoksin varlığında, intraamniotik IL-1 α ve IL-1 β enjeksiyonları ile de görülür⁴². Bu sonuçlar fetal akciğerin endotoksin varlığında hızlı bir olgunlaşma içine girdiğini gösterir. İntraamniotik endotoksin prematür doğumdan 30 gün önce verildiğinde fetal akciğeri ventilasyonun başlangıcında artmış bir enflamatuar yanıt için programlayabilir. Fetal koyundaki bu bulgular klinik olarak korioamnionitis varlığı ile azalmış RDS ve artmış BPD sıklığı ile beraberdir. Gelecekteki amaç, akciğer olgunlaşmasını ve zedelenmesini hızlandıran mediatörleri tanımdır. Literatür ve arkadaşları⁴³ bu amaçla *curcumin* kullanarak bir deneysel çalışma yapmışlardır. Anti-enflamatuar özellikleri olan *curcumin*, "food spice tumeric" hücrelerinden elde edilen bir fenolik bileşiktir. BPD riski taşıyan küçük prematürelerin bronkoalveolar lavaj sıvısı hücre kültürlerinin LPS ile aktivasyonu ile 12 saat içinde artan TNF- α , IL-1 β ve IL-8 protein ekspresyonları 20 mikromolar *curcumin* ile TNF- α haricinde inhibe edilebildiği gösterilmiş ve potansiyel tedavi modeli olarak gündeme getirilmiştir.

Görüldüğü gibi sitokin yanıtı bebek için her zaman faydalı değildir. İmmün yanıtın modüle edilmesi bebeği iskemik veya enfeksiyöz kaynaklı enflamatuar zedelenmeden koruyabilir. Bu konuda yapılacak yeni araştırmalar kalıcı organ zedelenmesini önlemekte yeni bilgilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N (eds). Essentials of Clinical Immunology (4th ed). Oxford, Blackwell Science Ltd, 1999: 1-31.
2. Bellanti JA, Zeligs BJ, Pung YH: Immunology of the fetus and newborn. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). Pathophysiology and Management of the Newborn (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1093-1121.
3. Kilpatrick L, Harris MC. Cytokines and the inflammatory response In: Polin RA, Fox WW (eds). Fetal and Neonatal Physiology (9th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 1967-1979.
4. Hill HR, Lapine TR. Cytokine response in neonate. Biol Neonate 2002; 82: 271-302.
5. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Moller JC, Bucsky P. Enhanced IL-6 and IL-8 synthesis in term and preterm infants. Pediatr Res 2002; 51: 317-322.
6. Özdemir A, Oygür N, Gültekin M, Coşkun M, Yeğin O. Neonatal TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6 response to infection. Am J Perinatol 1994; 11: 282-285.

7. Kantar M, Kültürsay N, Kütükçüler N, Akısı M, Çetingül N, Çağlayan S. Plasma concentration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 in septic and healthy preterms. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 156-157.
8. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1990; 116: 960-964.
9. Dollner H, Vatten L, Linnebo I, Zanussi GF, Laerdal A, Austgulen R. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early onset sepsis. *Biol Neonate* 2001; 80: 41-47.
10. Ramognoli C, Frezza S, Cingolani A, et al. Plasma levels of IL-6 and IL-8 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 16: 345-350.
11. Saliba E, Rousset C, Potin J, et al. Inflammation, cytokines and perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 291-302.
12. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, et al. Amniotic fluid infection, cytokines and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1080-1088.
13. Korkmaz A, Tekinalp G. Gebelik, plasenta ve apoptozis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 298-305.
14. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500-1507.
15. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokines concentrations in preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358: 1699-1700.
16. Rogers BB, Alexander JM, Head J, McIntire D, Leveno KJ. Umbilical vein IL-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Hum Pathol* 2002; 33: 335-340.
17. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, et al. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG* 2002; 109: 534-539.
18. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. Fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
19. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim JC, et al. Evidence for fetal involvement in the pathologic process of clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1178-1182.
20. Saliba H, Henrot A. Inflammatory mediators and neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2001; 79: 224-227.
21. Levene MI. Causes and prevention of perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
22. Dammann O, Alfred EN, Veelken N. Increased risk of spastic diplegia among very low birth weight children after preterm labor or prelabor rupture of membranes. *J Pediatr* 1998; 132: 531-535.
23. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leucomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 275-281.
24. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are associated with white matter lesions associated with periventricular leucomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1433-1440.
25. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, et al. High expression of TNF- α and IL-6 in periventricular leucomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 406-411.
26. Saliba E, Rousset C, Potin J, et al. Inflammation, cytokines and perinatal brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 291-302.
27. De Felice C, Toti P, Laurini RN, et al. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 138: 101-104.
28. Jacobsson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfords L, Nikasson A, Hagberg H. Cerebral palsy in preterm infants: a population based case-control study of antenatal and intrapartum risk factors. *Acta Pediatr* 2002; 91: 946-951.
29. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to an intramniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-681.
30. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278: 207-211.
31. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665-675.
32. Yu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy a meta analysis. *JAMA* 2000; 284: 1417-1424.
33. Oygür N, Sönmez Ö, Saka O, Yeğin O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid TNF- α and IL-1 β concentrations on outcome of fullterm infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F190-193.
34. Edwards AD. Cerebral white matter damage in very preterm infants. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
35. Hagberg H, Jacobsen U, Wennerholm B, et al. Chorioamnionitis and brain injury. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
36. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischemic injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1101-1106.
37. Ancel AM, Alix-AG, Salcedo DP, Cabanas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebral fluid after perinatal asphyxia is related to early and late manifestations. *Pediatrics* 1997; 100: 789-794.
38. Rothwell NJ, Strijbos PJ. Cytokines in neurodegeneration and repair. *Int J Devl Neuroscience* 1995; 3: 179-185.
39. Bancalari E, Claure N. Bronchopulmonary dysplasia: changes in risk factors, opportunities for prevention. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.

40. Hallman M, Aikio O, Glumoff V, et al. Infection, RDS and CLD-Paradoxical role of inflammatory mediators. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
41. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-830.
42. Jobe AH. Antenatal inflammation and lung injury/maturation. *Biol Neonate* 2002; 82: 271-302.
43. Lterat A, Su F, Norwicki M, et al: Regulation of proinflammatory cytokine expression by curcumin in hyaline membrane disease. *Life Sci* 2001; 70: 253-267.