

## FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU (FIRS)

Mert KAZANDI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

*Fetusta ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap, “fetal inflamatuvar yanıt sendromu” (FIRS) olarak adlandırılır. Amniotik sıvı ve fetal kanda artmış pro-inflamatuvar sitokinler ve fetal vaskülit varlığı ile karakterize bir durumdur. İntrauterin bir enfeksiyon mevcuttur ve fetusta buna karşı aşırı bir inflamatuvar cevap oluşur. İntrauterin enfeksiyon maternal desiduaı, myometriumu, amniotik ve korionik membranları, amnion mayisini, kordu ve plasentayı etkiler. Bu intraamniotik sitokinlerin fetal orijinli olduğu yönündeki veriler ağırlıktadır. Fetal inflamatuvar cevabın, oluşabilecek sonuçlar üzerine olan etkisi daha önemlidir<sup>(1)</sup>.*

*Sonuçta erken doğum ve özellikle prematür bebeklerde sık görülen periventriküler lökomalazi, intraventriküler hemoraji etyolojisinde bu perinatal sitokin yanıtın rolü olduğu ve sık görülen beyin hasarına, serebral felce yol açabileceği ileri sürülmektedir. Hatta biofizik profil bozulması ve doğumda depresyon ,asfiksi kliniği bir çok olguda fetal inflamatuvar yanıtın bir klinik bulgusudur.*

**Anahtar kelimeler:** fetal inflamatuvar yanıt sendromu, sitokinler

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 251- 5*

### SUMMARY

#### FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

*Systemic inflammatory response that occurs in the fetus is called fetal inflammatory response syndrome. It is characterized by the presence of fetal vasculitis and increased proinflammatory cytokines in the amniotic fluid or in fetal blood. There is an intrauterine infection and fetus gives reaction to it. It affects maternal decidua, myometrium, amniotic and chorionic membranes, amniotic fluid, umbilical cord and placenta. Recent studies claims that these intraamniotic cytokines originate from the fetus. The effect of fetal inflammatory response on probable consequences are more important.*

*In conclusion it is claimed that perinatal cytokine response may play role in the etiology of most commonly seen complications in premature infants, like and gives rise to cerebral damage. Furthermore; impaired biophysical profile, depression at labour, asphyxia are the clinical findings of this syndrome.*

**Key words:** cytokines, fetal inflammatory response syndrome

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4, Pages: 251- 5*

## GİRİŞ

Fetal enfeksiyon ve aşırı inflamatuvar sitokin yanıt neonatal morbiditeyi artırır. Enfeksiyon yayılma yolları; asendan yol (vajinadan servikse ve kaviteye), hematogen yol (plasenta yolu ile), intraabdominal yol (tuba yolu ile), iatrojenik (amniosentez sırasında) olarak sıralanabilir. Fetal vaskülit, koryon (koryonik vaskülit) ve umbilikal kord (funisit-umbilikal vaskülit) damar duvarlarında nötrofillerin varlığı olarak tanımlanır. Fetal vaskülit, fetal inflamatuvar yanıtın en önemli komponentlerinden biridir. Maternal lökositler de intervillöz aralıktan koryonik yüzeye, buradan da amnion ve amniotik sıvıya geçerek umbilikal korda invaze olabilirler. Funisit; multiorgan disfonksiyonunda anahtar role sahip olan endotel aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>(2)</sup>. Yine artmış neonatal sepsis, geç dönem bronkopulmoner displazi gibi kötü neonatal sonuçlar ile ilişkilendirilmektedir<sup>(3)</sup>.

Fetal inflamatuvar yanıt sendromunun (FIRS) neonatal morbidite üzerine kısa ve uzun dönem etkileri olmaktadır. Kısa dönem etkileri: 1-Periventriküler lökomalazi (PVL). 2-İntraventriküler hemoraji (IVH). 3-Fetal sepsis, pnömöni. 4-Nekrotizan enterekolit. Uzun dönemde ise serebral palsy (CP), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi çok sayıda fetal ve neonatal morbidite ile ilişkilidir<sup>(4)</sup>.

Olayın başlangıcında önce enfeksiyon meydana gelmekte, daha sonra inflamasyon sonucunda erken doğum tehdidi ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon derhal oluşan, hafıza gerekmeyen, nonspesifik doğal immün cevabın bir parçasıdır. İmmün cevabın aşırı veya azalmış olması hastalığa neden olabilir. Eğer yetersiz immün cevap oluşursa enfeksiyon, aşırı cevap olursa FIRS gelişmektedir.

İnflamasyon iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. 1) Klinik enfamasyon: ateş, ağrı, kızarıklık, fonksiyon kaybı (lokal kan damaları ve dokular üzerinde inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle). 2) Histolojik inflamasyon: dokuda nötrofil, makrofaj, lenfosit infiltrasyonunun gözlenmesi.

Geçmişte lokal bir fenomen olarak tanımlansada, dolaşımda da inflamasyonun bulunduğu sistemik tipi tanımlanmıştır. Bu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olarak isimlendirilir ve ateş, taşikardi, hiper-ventilasyon ve lökositoz ile karakterizedir.

Sistemik bulguların yokluğunda (ateş, lökositoz) enfeksiyon/inflamasyonun olmadığı yönünde yanlış bir kanı bulunmaktadır. Artık biliyoruz ki, term ve preterm

doğum eyleminde çoğu vakada histolojik inflamasyon ve koryoamnionitis subkliniklidir.

Doğal immün yanıtta başlıca rolü granülosit ve makrofajlar üstlenir. Kemokinler hücreler arası iletişimden sorumlu küçük solubl peptid veya glikoproteinlerdir. (IL, INF, TNF, büyüme faktörleri ve kemokinler). Kemokinler lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlar (IL-8, IL-10). Sitokinler proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar yapıda olabilirler. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve IFN-gamma proinflamatuvar sitokinlerdir; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 antiinflamatuvar sitokinlerdir.

## SİTOKİNLER, ENFEKSİYON VE ERKEN DOĞUM İLİŞKİSİ

İnflamasyonun indüklediği preterm eylemde (PTE) esas rolü sitokinlerin oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur. Tüm bu sitokinler, doğum eyleminin başlaması ile ilişkilidir ve tek faktörün blokajı PTE'nin önlenmesi için yetersizdir<sup>(5)</sup>.

IL-1'in preterm eylemin oluşmasındaki rolüne ilişkin saptanmış pek çok kanıt vardır. Bakteriyel ürünlere cevap olarak insan desiduasından salınması, preterm eylemdeki ve enfeksiyonu olan kadınlarda amnion sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunması, myometrial kontraksiyonları stimule etmesi, gebe hayvanlarda antagonistleri tarafından bloke edilen PTE ve doğum indüksiyonuna neden olması, bu kanıtlar arasında sayılabilir<sup>(6)</sup>.

TNF- $\alpha$ 'nın rolünü destekleyen kanıtlar ise şunlardır: Myometrium, desidua ve amnionda prostaglandin yapımını stimüle eder. Desiduada bakteri ürünlerine yanıt olarak salınır. Servikal uygulanımı servikal olgunlaşmaya neden olur, gebe hayvanlara uygulanımı PTE'yi indükler<sup>(7)</sup>. Anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 gebeliğin devamı için anahtar sitokindir. Termde plasentadan IL-10 yapımı anlamlı olarak azalır (I. ve II. trimester ile karşılaştırıldığında). Terme yakın IL-10 down-regülasyonunun, doğumun başlaması için fizyolojik bir hadise olduğu düşünülmektedir<sup>(8)</sup>.

Enfeksiyonu olan hayvan modellerine IL-10 uygulanması gebelik sonuçlarını iyileştirir<sup>(9)</sup>.

Trombin koagülasyonda önemli rol oynayan bir serin proteazdır. Fibrinojenin fibrine dönüşümü sağlar. Ayrıca, trombosit agregasyonu, endotelial hücre ve nötrofil aktivasyonu, monosit kemotaksisi, lenfosit proliferasyonu, düz kas proliferasyonu ve kontraktilitesi

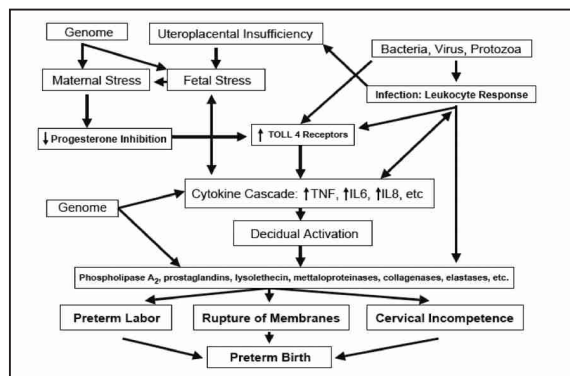
ile de ilişkilidir. Bu etkileri ile inflamasyon ve koagulasyon-daki rolü önemlidir.

PTE'de trombinin rolüne ait kanıtlar artmaktadır;

1. Desidua koagulasyonu primer olarak başlatan doku faktörü kaynağıdır.
2. Gebe tavşanlara intrauterin olarak kan ile uygulanması heparinize kanla gözlenmeyen doz bağımlı uterin kontraksiyona yol açar.
3. PPROM'lu hastaların serumlarında ve amnion sıvılarında trombin/antitrombin kompleksi (TAT) düzeyi artmıştır.
4. Midtrimester plazma TAT kompleksi düzeyinde artış takip eden PPROM ile ilişkilidir.
5. İlk trimester USG'de retroplasental hematoma gözlenmesi, 1. veya 2. trimester kanama olması kötü gebelik sonuçları ile ilişkilidir.

Enfeksiyonun preterm doğumdaki önemi netlik kazanmıştır (Şekil 1). İntrauterin enfeksiyon veya sistemik mikrobiyal ürünlerin uygulanması gebe hayvanlarda preterm eylem ile sonuçlanır.

Pyelonefrit gibi ekstrauterin enfeksiyonlar ve subklinik intrauterin enfeksiyonlar da preterm eylem ile ilişkilidir. Midtrimesterde intra-amniotik enfeksiyonu veya inflamasyonu olan hastalar (amniotik sıvıda artmış sitokin düzeyi saptanan) artmış preterm eylem ve doğum riskine sahiptir. Koryoamnionitis deneysel modellerde antibiyotik tedavisi sonrasında önlenmiştir. Asemptomatik bakteriüri tedavisi de PTE'yi azaltır.



Şekil 1: Preterm doğum, preterm prematür membran rüptürü, prematür servikal dilatasyon ile sonuçlanan gebeliklerin enfeksiyona verdiği cevap mekanizması

İntrauterin enfeksiyon PTE nedenidir. Termde doğum yapan kadınların %1'den azı amnion sıvısında bakteri içerir. Amniotik sıvıda bakteri izolasyonu patolojik bir bulgudur ve bu nedenle amniotik kavitenin mikrobiyal invazyonu (AKMİ) olarak tanımlanır. Bu

enfeksiyonların çoğu subklinikdir ve sıvının incelemesi haricinde saptanamaz.

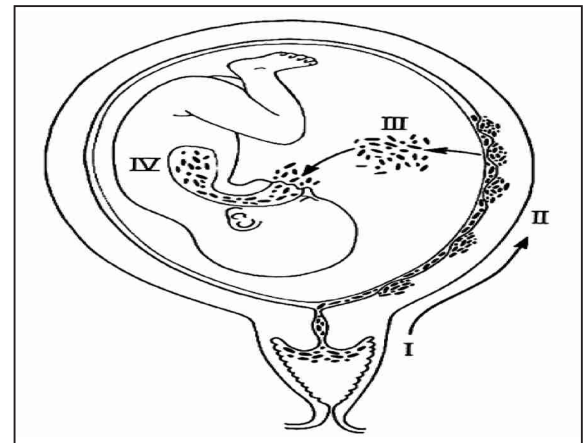
Midtrimesterde asemptomatik kısa serviksli (<25mm) vakalarda %9, intakt membranlı preterm eylem hastalarında pozitif kültür oranı %12,8 iken, preterm eylem ve sonrasında preterm doğuranlarda %22, PPROM'lu hastalarda ise %34 AKMİ saptanmaktadır.

Fakat AKMİ gelişecek hastaların %75'lik kısmı travay sırasında ortaya çıkar (bu mikrobiyal invazyonun latent periyot sonrasında geliştiğine işaret eder). İlgili çekici olarak preterm eylemin gözlemlendiği gestasyonel hafta küçüldükçe amniotik sıvı kültür pozitifliği oranları artar.

Amniotik sıvıda en sık saptanan mikroorganizmalar Mikoplazma türleri, özellikle Ureaplazmadır. Diğer mikroorganizmalar: Mikoplazma hominis, Streptokokkus agalaktica, Escherichia coli, Fusobakterium türleri ve Gardnerella vajinalistir.

En önemli intraamniotik enfeksiyon yolu vagen-serviksten assendan yoldur (Şekil 2).

Periodontal hastalıklar ve preterm eylem ilişkisini destekleyen kanıtlar mevcut. Mekanizma açıklanamamıştır. Fakat gingival yarıklardaki mikroorganizmalar amniotik sıvıdan izole edilebilir (maternal bakteriyemi ve transplasental geçiş).



Şekil 2: Assendan yol ile amnion mayinin enfeksiyonu.

AKMİ prevalansı standart mikrobiyolojik tetkiklerin sonuçlarına bağımlıdır. Mikroorganizmaların yalnızca %1'i kültürde üretilir. Ureaplazma için PCR(+) fakat sıvı kültürü (-) hastalarda, sıvı kültürü (+) hastalarla benzer oranlarda kötü sonuçlar saptanmıştır. Bu hastalar PCR ve amnios sıvı kültürü (-) hastalardan daha kötü sonuçlar gösterirler. Ayrıca, PCR(+) ve sıvı (-) hastalar, sıvı (+) hastalarla benzer inflamasyon bulgularına(IL-6 düzeyi, histolojik koryoamnionitis

/funitis) sahiptirler. Bu bulgular mikrobiyal varlığın PCR ile saptanmasının kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Koryoamnionitis geleneksel olarak akut bir süreç olarak düşünülür. Fakat AKMİ uzamış bir süreçte devam edebilir. Birçok gözlemci midtrimestede mikrobial invazyonun klinik olarak sessiz devam ederek preterm doğumun haftalar alabileceğini ifade etmektedir. Normalde amniotik kavitede mikrobiyolojik tekniklerle dahi mikroorganizma tespit edilmez. Bakteriyel DNA'ya spesifik FISH tekniği ile elektif sezaryen uygulanan hastaların yaklaşık %70'den fazlasının membranlarında mikroorganizma saptanmıştır. Bu yalnızca koryoamnionik membranların mikrobiyal kolonizasyonunun fetal veya maternal inflamatuvar yanıt oluşturmaya bileceğine işaret etmektedir. Mikroorganizmaların ürünleri ile AKMİ'nin kötü sonuçları ilişkili olabilir. Non-viable mikroorganizma ürünleri (çoğunlukla ölümleri sonrası) PRR(tanımlayıcı reseptörler) tarafından tanınır ve immun cevaba neden olursa çeşitli etkiler yaratabilir. Gerçekten doğumda PROM'u olan hastalarda amniotik sıvıda çok daha fazla endotoksin saptanmıştır.

Viral antijen, asemptomatik hastalarda amniosentez (AS) sırasında %15 oranda mevcuttur. En sık izole edilen viral DNA'lar: Adenovirus, CMV ve Enterovirus DNA'larıdır. Midtrimester amnios sıvısında Parvovirus prevalansı %27'dir. Yapısal olarak normal fetuslarda viral genom için amnion sıvısı (+) olanların daha yüksek intrauterin eksitus (IUMF) oranları ve daha düşük gestasyonel yaş ve ağırlığa sahip olduğu saptanmıştır.

### FIRS TANISI

Fetal plazma IL-6 konsantrasyonunun >11 pg/ml olması fetal inflamatuvar yanıtta 'cut-off' değeri olarak tanımlanır. >11 pg/ml IL-6 düzeyleri neonatal morbidite artışı ile ilişkilidir<sup>(10)</sup>.

Umbilikal kord kan örneğinde CRP ölçümü ile tanı konulabilmektedir<sup>(11)</sup>.

Amniotik sıvıda beyaz küre ölçümüyle de tanı konabilir<sup>(12)</sup>.

Ancak tek bir zaman diliminde sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi, inflamatuvar yanıtta sekonder yeterli artışı göstermez. Bu yönüyle inflamatuvar yanıt ve olası neonatal morbiditeler arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta

yetersiz kalabilir.

IL-6 ve IL-8 düzeyleri umbilikal kord kanında ve postnatal 6. 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. Yani intrauterin inflamasyonun zamanı ve postnatal dönemde sitokinlerin değerlendirilme zamanı önem arz eder<sup>(13)</sup>.

FIRS'e bağlı olarak hematopoetik sistem, adrenal bezler, böbrekler, akciğerler, deri ve beyin gibi hedef organlar olumsuz yönde etkilenecektir. Bu nedenle fetal inflamasyon varlığında zararlanmadan korunmak için erken doğum kararı almak erken kurtuluş mudur? Bu konu netlik kazanmamış bir sorudur. Biofizik aktivitede azalma FIRS'in fetal klinik bulgusu olabilir. IL-1 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler santral sinir sistemine doğrudan etki ile somnolans ve vücut hareketlerinde azalma yaparlar. TNF ve IL-1 ile başlatılan prostaglandin-E sentezi total solunum hareketlerini azaltır. Prematüritenin de getirdiği riskler göz önüne alındığında doğru kararı vermek çok zordur.

Belki gelecekte doğal immun sistemin koruyucu rolündeki dengesi ayarlanarak enfeksiyon baskılanmasında gelişim ile doğal immun sistem ve sitokin dengesinde manuplasyon yapılabilecek, böylece bu hastalarda daha başarılı gebelik sonuçları sağlanabilecektir .

### KAYNAKLAR

1. Ugwumadu A. Infection and fetal neurologic injury. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Apr; 18(2): 106- 11. Review
2. D'Alquen D, 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 Feb; 57(2): 263- 9. Epub 2004 Dec 20.
3. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 2000 Nov; 183(5): 1124- 9.
4. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. Infect Dis Clin North Am. 1997 Mar; 11(1): 135- 76. Review
5. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, Muñoz H, Tolosa JE, Rojas

- I. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin Perinatol.* 1995 Jun; 22(2): 281- 342. Review
6. Romero R, Tartakovsky B The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm delivery in mice. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 167(4 Pt 1): 1041-5.
  7. Chwalisz K, Benson M, Scholz P, Daum J, Beier HM, Hegele-Hartung C. Cervical ripening with the cytokines interleukin 8, interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha in guinea-pigs. *Hum Reprod.* 1994 Nov; 9(11): 2173- 81.
  8. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D, Padbury J, Sharma S. Gestational age-dependent expression of IL-10 and its receptor in human placental tissues and isolated cytotrophoblasts. *J Immunol.* 2000 Jun 1; 164(11): 5721- 8.
  9. Terrone DA, Rinehart BK, Granger JP, Barrilleaux PS, Martin JN Jr, Bennett WA. Interleukin-10 administration and bacterial endotoxin-induced preterm birth in a rat model. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep; 98(3): 476- 80.
  10. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jul; 179(1): 194- 202.
  11. Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Aug; 14(2): 85- 90.
  12. Sampson JE, Theve RP, Blatman RN, Shipp TD, Bianchi DW, Ward BE, Jack RM. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jan; 176 (1 Pt 1): 77- 81.
  13. Dammann O, Leviton A. Brain damage in preterm newborns: biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J Pediatr.* 2000 Apr; 136(4): 433- 8 Review.