

# Koryoamniyonit ve Fetal Etkileri

## Chorioamnionitis and Its Fetal Effects

<sup>ID</sup> Hakan ONGUN<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Kıymet ÇELİK<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Nihal OYGÜR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan BD, Antalya, TÜRKİYE

**ÖZET** Koryoamniyonit; koryon, amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. Çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif histopatolojik analizi ile tanımlanabilmektedir. Enfeksiyonun en sık gelişme şekli, erken membran rüptürü sonrası bakterilerin alt genital sistemden asendan yolla serviks ve koryodesiduel alan üzerinden koryoamniyotik zarı geçerek, amniyotik sıvıya ve fetüse ulaşmasıdır. Ancak bakteriler, membran rüptüre olmadan da hematogen yolla, periton boşluğundan fallopyan tüplerine geçerek veya invaziv işlemler sırasında inoküle edilerek fetüse ulaşabilir. Fetüse geçiş yolu ise fetal damarlara invaze olarak koryovaskülitis veya amniyotik boşluğa geçerek amniyonit yapan bakterilerin, fetal solunum yolu, gastrointestinal yol, timpanik zar ya da konjonktiva gibi mukoz membranlara ulaşımıdır. En sık etkenlerin Ureaplasma suşları (U. parvum ve U. urealyticum) ve genital mikoplazmalar (Mycoplasma hominis) olduğu bilinmektedir; ancak tanımlanan bir mikroorganizma olmadan da gerçekleşebilir. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu, koryoamniyonit nedeni ile fetal immün sistemin sistemik aktivasyonu ve buna bağlı fetal organların çoğunda ortaya çıkan inflamasyon/enfeksiyon bulgularının toplamıdır. Fetal plazma, interlökin-6 düzey yüksekliği (>11 pg/mL) ve histolojik olarak koryoamniyonit/funizit saptanması bulgularından en az birinin mevcut olması ile tanımlanabilmektedir. Fetal inflamatuvar yanıt sendromu, fetüsün beyin, akciğer, böbrek ve kalbine olumsuz etkileriyle çoklu organ harabiyetine sebep olmaktadır.

**ABSTRACT** Chorioamnionitis is characterized by infection and/or inflammation of the chorion, amniotic fluid, umbilicus and the fetal membranes occurring after the 20th week of gestation. A large proportion of cases are subclinical and not diagnosed until retrospective analysis of the placenta. The most widely accepted route is, ascending of microorganisms from the maternal lower genital tract into the choriodecidual space and crossing the chorioamniotic membrane, thereby reaching the amniotic fluid and fetus, after rupture of membranes. However microorganisms can also reach the amniotic fluid without rupture. The routes to the fetus may be the migration of organisms from the maternal bloodstream across the placenta, anterograde infection from peritoneum via the fallopian tubes, iatrogenic inoculation during invasive procedures. For fetal involvement, bacteria invade the fetal vessels (choriovasculitis) or cross the amnion (amnionitis) into the amniotic cavity, reach the fetus through the respiratory or gastrointestinal tract, or through the mucous membranes (tympenic or conjunctiva). Ureaplasma species (U. parvum, U. urealyticum) and genital mycoplasmas (Mycoplasma hominis) are the most common microorganisms isolated from the amniotic fluid however, it may also occur in the absence of demonstrable microorganisms. The fetal inflammatory response syndrome is a condition characterized by systemic activation of the fetal innate immune system and multiple organ dysfunction due to infection/inflammation. It can be diagnosed with the detection of at least one of the findings of high interleukin-6 concentrations (>11 pg/mL) in fetal plasma and the histological chorioamnionitis/funisitis. Fetal inflammatory response syndrome results in multiorgan dysfunction with its negative effects on fetal brain, lung, kidneys and heart.

**Anahtar Kelimeler:** Koryoamniyonit; fetal inflamatuvar yanıt

**Keywords:** Chorioamnionitis; fetal inflammatory response

Koryoamniyonit, gebelik sırasında amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların enfeksiyonu ve/veya inflamasyonunu içermekte ve anne açısından endometrit, pelvik tromboflebitis, pelvik apse, postpartum kanama, fetüs açısından fetal inflamatuvar yanıt sendromu [fetal inflammatory response

syndrome (FIRS)], doğan bebek için erken sepsis, konjenital pnömoni, perinatal ölüm, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi [bronchopulmonary dysplasia (BPD)], intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit [necrotizing enterocolitis (NEC)], serebral palsi [cerebral palsy (CP)] gibi

**Correspondence:** Hakan ONGUN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan BD, Antalya, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** hongun88@hotmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 07 May 2020

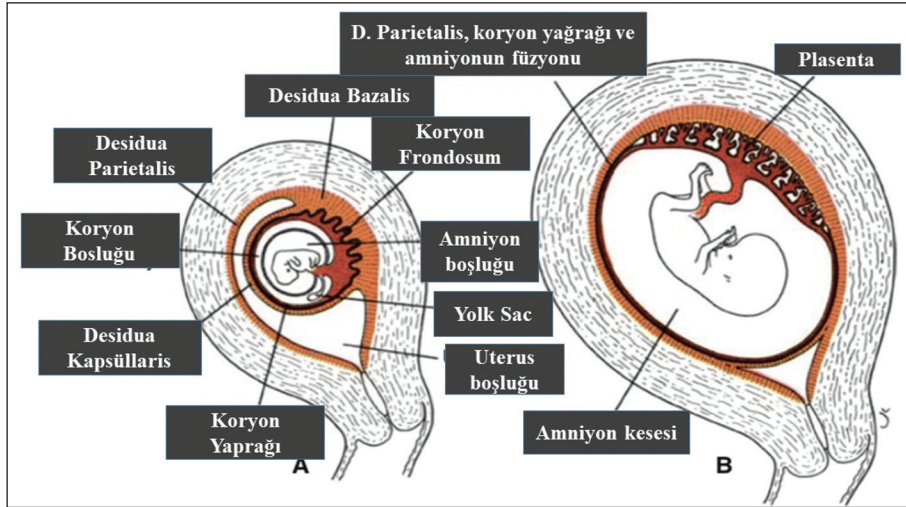
**Received in revised form:** 12 Jun 2020

**Accepted:** 15 Jun 2020

**Available online:** 17 Sep 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





ŞEKİL 1: Kordon, membran, amnion, koryon kesesinin büyüerek koryon ile füzyon yapması.<sup>4</sup> (Şekil ilgili yayınevının izniyle kullanılmıştır).

yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Koryoamniyonit, enfeksiyonu ifade eden bir terim olmakla birlikte saptanabilen bir mikroorganizma olmadan da gelişebilir (steril inflamasyon).<sup>1-3</sup>

Bu çalışmanın amacı, yenidoğanların takip ve tedavisini yapan pediatristlere, koryoamniyonitin oluşumunu, tanımlamasını ve intrauterin hayatta fetüse yapabileceği olumsuz etkileri inceleyen bir kaynak sunmaktır.

## AMNİYON VE KORYONUN FÜZYONU

Amnion kesesi, gestasyonun 8. haftasında oluşmaya başlamakta ve embrioyu içine almaktadır. Kesenin içinde amnion sıvısı mevcuttur. Fetüs büyüdükçe ve amnion sıvısı arttıkça, kese büyümekte ve koryon ile temas ederek koryoamniyonu oluşturmaktadır (10-12. hafta). Bu dönemde, amniyotik kesenin en iç tabakası amnion sıvısı, en dış tabakası koryon ile temas hâline geçmektedir. Koryoamniyonitin, koryon ve amnionun füzyon yaptığı 11. haftadan önce gerçekleşmesi mümkün değildir; ayrıca plasental membranların alt uterus segmenti ile füzyonu öncesi de (19. hafta) nadiren gelişmektedir (Şekil 1).<sup>4</sup>

Bu nedenle koryoamniyonit, genel olarak fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon veya inflamasyon olarak tanımlanmaktadır.<sup>3,5</sup>

## KORYOAMNİYONİTİN TANIMI

Koryoamniyonit, konu ile ilgili otoriteler tarafından farklı tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tanımı, “amniyotik kese ve membranların enfeksiyonu”, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji ise “amniyotik sıvı, plasenta, fetüs, amniyotik membranlar veya desiduanın enfeksiyon ve inflamasyon” olarak belirtmektedirler. Daha önceleri, nedeni bilinmeyen  $\geq 38$  °C maternal ateşe eşlik eden maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterus duyarlılığı, maternal lökositoz ve/veya kötü kokulu amniyotik sıvı bulgularından en az birinin bulunması olarak kabul edilen tanı kriterleri, “intrauterin enfeksiyon veya inflamasyon veya her ikisi-Triple I” başlığı ile 2017 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji tarafından yenilenerek yayımlanmıştır.<sup>1</sup> Bu kriterlere göre maternal ateş varlığı tek başına tanım için yeterli görülmemekte ve intrapartum evrede tek ölçümde ateşin  $\geq 39$  °C saptanması ya da 30 dk arayla ölçülen 2 değerinde ateşin 38-38,9 °C arasında sebat etmesi “izole maternal ateş” olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).<sup>2,6-11</sup>

## SUBKLİNİK YA DA HİSTOLOJİK KORYOAMNİYONİTİN TANIMI

Koryoamniyonitlerin çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif analizi ile tanımlanabilmektedir. Histolojik koryoamniyonit, maternal semptom

**TABLO 1: Koryoamniyonitin (Triple I) tanı kriterleri.**

<b>İzole maternal ateş</b>
Ateşin $\geq 39$ °C saptanması ya da 30 dk arayla ölçülen 2 değerde ateşin 38-38,9 °C arasında devam etmesi
<b>Şüpheli tanı</b>
Maternal ateşe ek olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı ⇒ Fetal taşikardi (fetal kalp atımının en az 10 dk süreyle $>160$ /dk olması) ⇒ Maternal beyaz küre sayısının steroid kullanmaksızın $>15.000/mm^3$ olması ⇒ Muayene sırasında servikal kanalda pürülan akıntı saptanması
<b>Kesin tanı</b>
Yukarıdakilere ek olarak aşağıdaki bulguların saptanması ⇒ Amniyosentezle alınan sıvı örneğinde gram boyama ile bakteri saptanması ⇒ Amniyotik sıvı kültüründe pozitiflik veya sıvıda kan olmaksızın bol lökosit ve düşük glikoz tespit edilmesi ⇒ Doğum sonrası yapılan histopatolojik incelemede plasenta, fetal membranlar veya kordon damarlarında enfeksiyon, inflamasyon saptanması ⇒ Amniyon sıvısında IL-6 yüksekliği

IL: İnterlökin.

olmaksızın plasentanın intervillöz alanının üzerindeki subkoryonik fibrin içinde diffüz olarak band nötrofillerin, lenfositlerin ve makrofajların görülmesi anlamına gelmektedir (koryon, amniyon ya da plasentanın yani desiduanın inflamasyonu). Görülme sıklığı, gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Prematüre doğumların yaklaşık %50'sinde görülmekte, en yüksek görülme oranı ise erken membran rüptürü (EMR)ne bağlı ya da spontan doğan pretermelerde saptanmaktadır. Komplike olmamış full-term gebeliklerde de plasental inflamasyon olabildiği tanınlanmıştır. Histolojik koryoamniyonitin tanısında altın standart, plasentanın mikroskobik incelemesinde amniyonit bulgularının olması ve etkenin saptanması olarak kabul edilmektedir; ancak bu tetkikler doğum sonrası retrospektif olarak yapıldığı için, gebelik süresinde tedavi verilmesi açısından yararlı olmamakta, çoğu gebeye antibiyotik başlandığınan etken de üretilememektedir. Ayrıca üretilen etken, inflamasyon oluşturmeyen normal flora da olabileceği için amniyonit bulguları olmadan sadece bakteri görülmesi de yetmemektedir. Yapılan tetkiklerde, membranlarda inflamasyon olmaksızın bakteri görülebildiği gibi bakteri olmaksızın da inflamasyon izlenebilir. Histolojik koryoamniyonit saptanan plasentaların ancak

%30'una maternal klinik bulguların eşlik ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, maternal lökositöz ve C-reaktif protein (CRP)in tanıda düşük sensitivitesinin olduğunu da göstermektedir. Bu nedenle şimdilik genel görüş, bakteri görülemese bile histolojik koryoamniyonit saptanmasının, membranın enfekte olduğunun kabul edilmesi anlamına geldiği şeklindedir.<sup>12-21</sup>

## PATOJEN BAKTERİLERİN GELİŞ YOLU

Koryoamniyon, normalde fetus için major fiziksel ve immünolojik bariyer görevi yapar ve bakteri varlığında mikrobiyal invazyonu önlemek üzere "toll-like" reseptör (TLR)lerin ekspresyonunu, doğal antimikrobiyal peptidlerin sekresyonunu sağlar. Enfeksiyonun en sık gelişme şekli, EMR sonrası bakterilerin, alt genital sistemden (olguların 1/3'ü) asendan yolla serviks ve koryodesiduel alan üzerinden koryoamniyonik zarı geçerek, amniyotik sıvıya ve fetüse ulaşmasıdır. Ancak bakteriler, membran rüptüre olmadan da hematojen yolla, periton boşluğundan fallopyan tüplerine geçerek veya invaziv işlemler sırasında inoküle edilerek fetüse ulaşabilir. Fetüse geçiş ise fetal damarlara invaze olarak koryovaskülitis veya amniyotik boşluk üzerinden amniyonit yapan bakterilerin fetal solunum yolu, gastrointestinal yol, timpanik zar ya da konjonktiva gibi mukoz membranlarla fetüse ulaşma ile oluşur (Tablo 2).<sup>9,22</sup>

## BAKTERİ SAPTANANLARDA ETKENLER

En sık etkenlerin *Ureaplasma* suşları (*U. parvum* ve *U. urealyticum*) ve genital mikoplazmalar (*Mycop-*

**TABLO 2: Bakterilerin geliş yolları.**

<b>Maternal geliş yolları</b>
1) Erken membran rüptürü sonrası alt genitalden asendan yol
2) Hematojen yol
3) Amniyosentez, umbilikal kordondan fetal kanı alınırken, fetoskop veya serklaj sırasında dışarıdan inokülasyon
4) Uterus kontraksiyonlarıyla yaratılan negatif basınçla peritoneal boşluktan fallopyan tüpler aracılığı ile retrograt olarak
<b>Fetal geliş yolları</b>
1) Solunum ve gastrointestinal yol
2) Timpanik zar
3) Konjonktiva

*lasma hominis*) olduğu bilinmektedir. *Ureaplasma* seksüel olarak aktif kadınların %40-80'inde vajina ve serviks mukoza yüzeyinden izole edilmiştir. Ancak *Ureaplasma* ile enfekte gebelerin çoğu asemptomatiktir ve tanımlama plasenta ile membranların retrospektif analiziyle yapılabilmektedir. Ayrıca EMR nedeni ile asendan invaziv enfeksiyon etkenleri için antibiyotik verilen gebelerde tedavi zamanlaması *Ureaplasma* için çok geç olmaktadır. Morency ve ark., 2. trimesterde (inflamasyon ve maternal-fetal hasar oluşmadan önce) makrolid ya da klindamisin uygulanan gebelerde preterm doğum oranının düşük olduğunu bildirmiş olsalar da tedavi için rutin bir uygulama önerisi henüz yoktur.<sup>23</sup> Amniyon kavitesi, normalde steril kabul edilmekle birlikte son yıllarda plasentanın kendine özgü florası olduğu da artık bilinmekte ve bu vajinal/servikal mikrobiyal floranın değişerek patolojik bakterinin ortaya çıkabileceği görüşü de ağırlık kazanmaktadır.<sup>24-28</sup>

## İNFLAMASYON NASIL OLUYOR?

### MATERNAL EVRE

Öncelikle, mevcut vajinal ve servikal mikrobiyal flora değişmekte veya patolojik bakteriler farklı yollardan buraya ulaşmakta, koryon ve membranlar arasından, uterusun alt polüne ilerlemektedir. Bakteriler ve ürünleri, TLR'ler gibi patern tanıma reseptör [pattern recognition receptor (PRR)]ler tarafından algılanmaktadır. Daha sonra bakteriler fetal damarlara invaze olmakta (koryovaskülit) veya amniyotik boşluğa geçmekte (amniyonit) ve inflamatuvar mediyatörler (prostoglandinler ve reaktif oksijen radikalleri), matriks metalloproteinaz [matrix metalloproteinase (MMP)] gibi değişik proteazları uyarmaktadırlar.

### FETAL EVRE

İster direkt patolojik bakterilerin (enfektif) isterse bakteri ürünlerinin (inflamatuvar) uyarıları ile artan inflamatuvar mediyatörler ve proteazların oluşturduğu funizit sonucu FIRS gelişmektedir. Fetal kortizol seviyesi yükselmekte ve bakteriler ve/veya onların endotoksinlerine yanıt olarak interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), MMP gibi sitokin/kemokin artışı, lökosit adez-

yon moleküllerinin upregülasyonu ile fetal sellüler ve humoral immün aktivasyonu ortaya çıkmaktadır.<sup>9,24,29-32</sup>

## KORYOAMNİYONİTTE HİSTOLOJİK EVRELEME

### MATERNAL İNFLAMATUAR EVRE

Mikrobiyal ya da mikrobiyal olmayan hem maternal hem de fetal inflamatuvar yanıt nötrofiller tarafından oluşturulmaktadır. Normalde maternal nötrofiller dolaşımında intervillöz alandadır. Bakteriyel kemotaktik faktörlerin, kemokinlerin ve aktive olmuş kompleman komponentlerinin etkisiyle maternal nötrofiller, intervillöz alandan subkoryonik bölgeye (akut subkoryonit) ya da plasental membranların koryo-desidual birleşim yerine (akut koryonit) geçiş yapmaktadırlar. Nötrofiller, daha sonra koryon seviyesinde maternal-fetal bariyeri geçerek koryoamniyonun bağ dokusuna ulaşır koryoamniyoniti oluşturmaktadırlar. Nötrofiller, enfekte membranlara göç ettikten sonra bakterisidal fonksiyonlar ve fagositoz artmakta, sitokinler ve defensinler salınmakta ve hücre ölümü sonucu bu mikroorganizmalar nötrofiller tarafından fagosite edilmektedirler (fetüse geçişi önlemek amacıyla). Dejenere olmuş nötrofiller ve diğer hücre artıkları da makrofajlar tarafından yok edilmektedirler.<sup>33-35</sup>

### Maternal İnflamatuvar Evre İçin Histolojik Evreleme

Evre 1: Erken akut subkoryonit/koryonit.

Evre 2: Akut koryoamniyonit.

Evre 3: Konsantrik periflebit/nekrotizan funizit.

### FETAL İNFLAMATUAR EVRE

Fetal inflamatuvar evre, koryonun ven ve arterlerindeki musküler tabakada (vaskülit) ya da umbilikal kordonda (funizit) histolojik olarak nötrofillerin saptanması anlamına gelmektedir. Küçük preterm bebeklerin plasentalarında daha çok koryonik damarlarda, büyüklerde daha çok umbilikal kordonda tutulum görülmektedir. Ayrıca histolojik çalışmalar, kordonun plasentaya bağlanan tarafında nötrofillerin fetal tarafından daha önce yoğunlaştığını göstermektedir. Nötrofiller, desiduada maternal, koryonik mem-

branlarda fetal ve maternal orijinli yani karma, amniyon sıvısında fetal orijinlidir. Funizit varlığında, vasküler endotelial hücrelerde, hücre içi adezyon molekülü-1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], lökosit endotelial hücre yapışma molekülü 2 (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekülü-1 [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] gibi lökosit adezyon molekülleri de harekete geçmektedirler.<sup>33,36-38</sup>

### Fetal İnflamatuar Evre İçin Histolojik Evreleme

Evre 1: Nötrofillerin koryonik damarlarda (koryonik vaskülitis) ve/veya umbilikal ven duvarında (umbilikal plebit) saptanması.

Evre 2: Nötrofillerin umbilikal damarlarda (umbilikal arterit), düşük miktarda Wharton jelinde saptanması.

Evre 3: Nötrofillerin Wharton jelinde belirgin saptanması.

Koryoamniyotikteki nötrofillerin çoğunluğu maternal orijinlidir. Buna karşılık umbilikal kordon ve koryonik damarlardaki nötrofiller, ağırlıklı olarak fetal dolaşımdan migrasyonla buraya gelen fetal orijinli nötrofillerdir. Ayrıca intraamniyotik inflamasyonda, amniyon sıvısı içindeki nötrofiller de fetal orijinlidir. Umbilikal venden başlayan damar inflamasyonu (flebit), umbilikal artere (arterit) ve devamında Wharton jeline ulaşır. IL-8 mRNA (nötrofil kemokininin prototipi) ekspresyonu, umbilikal vende arterden çok daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, önce venin sonra arterin tutulduğuna işaret etmektedir.

### FETAL ETKİLER VE FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU

Bilgilerimiz, T hücrelerinin sitokin yapımı ve fonksiyonu açısından 2 grup olduğu yönündedir. Th1 hücreleri mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak inflamatuvar sitokin olan interferon- $\gamma$  sekrete ederken, Th2 hücreleri parazitlerle ve alerjik reaksiyonlarla ilgili IL-4 ve IL-13 sekrete etmektedirler. Yenidoğan immünitesi minimal Th1 fonksiyonuna sahiptir. Buna rağmen enfeksiyon durumunda yenidoğanlar güçlü inflamatuvar immün yanıt oluşturabilmektedirler. Çalışmalar, TLR'lerin aktivasyonu sonucu kordon kanında saptanan sitokin yanıtının erişkin kanında saptanandan çok daha yüksek olduğunu göstermek-

tedir. Ayrıca fetüsün bu yanıtı, subklinik enfeksiyon veya inflamasyonda da gösterdiğini saptayan çalışmalar vardır. FIRS, IL-8, makrofaj inflamatuvar protein-1b ve kemokin ligandı-5 (RANTES) gibi kemokinlerin, adezyon moleküllerinin (ICAM-1, ICAM-3 ve E-selektin), MMP-1 ve MMP-9'un, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyojenik faktörlerin, CRP gibi akut faz proteinlerinin fazla yapımı ile oluşan bir tablodur. Bunların artmış saptanması, fetüsün kompleks bir immün yanıt kaskadını başlatıldığını göstermektedir. Bu nedenle FIRS, koryoamniyotik nedeni ile fetal immün sistemin sistemik aktivasyonu ve buna bağlı fetal organların çoğunda ortaya çıkan inflamasyon/enfeksiyon bulgularının toplamı olarak kabul edilmektedir.<sup>39-41</sup>

### FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU GELİŞİMİ

Bakterilerin, bozulmamış koryoamniyotik membranları geçebildiği, deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu nedenle bakteriler ya plasentadan direkt olarak plasental bariyeri geçip fetüste kolonize olmakta ya da maternal taraftaki bakterilerin endotoksinleri, plasentada inflamatuvar yolların aktive olmasını sağlamakta ve salınan değişik proinflamatuvar biyobelirteçler (sitokinler, interlökinler vs.) plasentadan geçerek fetüste inflamasyonu tetiklemektedirler.<sup>42</sup>

FIRS'nin gelişebilmesi için funizit olarak adlandırılan umbilikal kordon tutulumunun olması gereklidir. Funizit ise fetal vaskülitis ve Wharton jelinde nötrofil infiltrasyonu anlamına gelmektedir. Fetal immünitenin, mikroorganizmaların yüzeyine bağlanan akut faz proteinleri ve mannan bağlayıcı lektin olarak bilinen PRR'ler aracılığıyla mikroorganizmaları tanıma ve proliferasyonlarını önleme kapasitesi mevcuttur. Ayrıca fetüsün, transmembran PRR'leri olarak bilinen lektinler, TLR'ler ve Nod1, Nod2, MDA-5 olarak bilinen intrasellüler PRR'lerle de intrasellüler patojenleri (virüsler) tanıyabilme kapasitesi vardır. Bu tanıma, fetal kortizol artımı ve sitokinlerin, kemokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MMP) lökosit adezyon moleküllerinin (ICAM1, E-Selectin, VCAM-1) salınımı ile seyreden sellüler ve humoral immün aktivasyon tablosu ile sonuçlanmaktadır.<sup>30,42-44</sup>

## FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNUN TANIMLANMASI

Funizit ve koryonik vaskülitinin temel bulgular olduğu FIRS, ilk defa preterm-EMR'ye bağlı erken doğan bebeklerdeki kordosentez sırasında alınan kordon plazmasında IL-6 seviyesinin yüksek bulunmasıyla tanımlanmıştır. Umbilikal kordon kanında CRP yüksekliğinin ya da amniyon sıvısında artmış nötrofil sayısının saptanması da (amniyotik sıvıdaki nötrofiller fetüs orijinli) FIRS tanımında destekleyici bulunmuştur.<sup>45-48</sup>

FIRS, erişkinlerdeki sistemik inflamatuvar yanıt sendromu [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]nın fetal karşılığı olarak kabul edilmekte, ancak SIRS tanımlama kriterlerinden ayrı kriterlerle tanımlanmaktadır. FIRS;

1) Fetal plazma IL-6 konsantrasyonunun yüksek olması (IL-6>11 pg/mL),

2) Histolojik olarak koryoamniyonit/funizit saptanması bulgularından en az birinin mevcut olması ile tanımlanabilmektedir.<sup>30,49</sup> Ayrıca Mikołajczyk ve ark., son çalışmalarında, servikojenital sürüntüden baktıkları IL-6 değerinin >26,8 pg/mL üzeri saptanmasının FIRS tanımında fetal plazma değerinden daha duyarlı olduğunu raporlamışlardır.<sup>48</sup>

FIRS'nin kesin prenatal tanısı, amniyosentez, kordosentez gibi invaziv yöntemlerle konabildiği için son yıllarda ultrasonografik metotlar aracılığıyla noninvaziv tanımlamalar üzerinde çalışılmaktadır.

Ultrasonografik olarak FIRS tanımlamasında yardımcı bulgular:

1) Kalpte sol ventrikül kompliyansında artma (intrauterin beyin iskemisini önlemek üzere).

Ventriküler relaksasyonda artma (amniyotik kaviteye mikrobiyal invazyon sonucu paradoksal miyokard hareketlerinin olması),

2) Timüs hacminde azalma (timüs apoptozuna bağlı olarak ya da etkilenen organlara lenfosit migrasyonu sonucu kortikomedüller küçülme) (14. haftadan itibaren saptanabilir.),

3) Dalakta splenik vende pulsatil akım paterni (inflamasyon nedeni ile fetal venöz sistemdeki da-

marların kompliyansındaki değişikliklere bağlı olarak ana portal vende de değişikliklerin saptanması),

4) Adrenal bezde büyüme (fetal adrenal bezde hormon yapımının artması sonucu),

5) Oligohidramniyos (konağın, mikroorganizmaya karşı oluşan inflamatuvar yanıtına bağlı olarak kanın böbreklerden diğer organlara redistribüsyonu sonucu).

Bu nedenle intakt membranlı preterm doğum için ve preterm-EMR olup, preterm doğum eylemi için gelen gebelerde başta timüs olmak üzere etkilenecek beklenen organların ultrasonografi ile taranmasının FIRS tanısında destekleyici olabileceği bildirilmektedir.<sup>50,51</sup>

## FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNDA ÖLÜ DOĞUM VE PRETERM DOĞUM

### ÖLÜ DOĞUM

Plasental inflamasyon ile perinatal ölüm arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Ölü doğumlarda fetal inflamasyon, maternal inflamasyona kıyasla çok daha düşük bulunmuştur. Bu durum 2 şekilde açıklanmaktadır: 1) Fetal enfeksiyon oluşmakta ancak fetüs fetal inflamatuvar yanıtı oluşturamamakta (konağın yanıtı yetersizdir), preterm doğumu başlatamamakta ve ölmektedir. 2) Plasental membranların inflamasyonu fetal ölüm sonrası başlamaktadır, yani tetiği çeken fetal ölümdür. Hangisinin doğru olduğu henüz bilinmemektedir.<sup>30,52</sup>

### PRETERM DOĞUM

Enfeksiyon ve preterm doğum ilişkisinin, maternal konakta bakteri endo ve ekzotoksinlerinin lökosit yüzeyindeki TLR'ler ve epitelial trofoblast hücreler tarafından algılanmasıyla başladığı düşünülmektedir. Bu algılama, desidua ve fetal membranlarda IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yapımını indüklemekte ve sitokinler inflamatuvar kaskadı başlatmaktadır. Prostoglandinler, akut faz reaktanları dolaşıma salınmakta, nötrofiller aktive olmakta ve enfeksiyon alanına migrasyon yaparak MMP ve regülatörlerinin

salınımını sağlamaktadırlar. Prostaglandinler, uterus kontraksiyonlarını stimüle etmekte, MMP'ler ise ser-vikal bölgede yumuşama ve amniyotik membranlarda preterm rüptüre sebep olmaktadır. Ancak koryo-amniyonite bağlı preterm doğumların bir kısmına EMR eşlik etmemekte, bu pretermiler spontan doğ-maktadırlar. Koryoamniyonite bağlı preterm doğum, prematüre-EMR olanlarda %20, olmayanlarda %10 oranında saptanmıştır. Preterm doğumu tetikleyen en sık etkenin *Ureaplasma*'lar olduğu bilinmekte-dir.<sup>48,53-57</sup>

## FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNDA ORGAN TUTULUMLARI

FIRS, fetal beyin, akciğer, böbrek, kalp, gastrointes-tinal sistem ve adrenal beze olumsuz etkileriyle fetal yaşamı kısaltan çoklu organ harabiyetidir.

### FETAL AKCİĞER

Amniyotik sıvının, fetal solunum hareketleriyle so-lunum yollarının distal kısımlarına ve alveole kadar inebildiği bilinmektedir. İntraamniyotik enfeksiyonu saptanan fetüslerin doğumdan hemen sonra alınan trakeobronşiyal sıvılarında, bol lökosit, bakteri (özel-likle *U. urealyticum*) ve yüksek düzeyde IL-1B, trom-boksan B2, lökatrien B4 saptanmış, bu bebeklerin postnatal takiplerinde daha az respiratuar distres sendromu ve daha çok BPD oldukları görülmüştür. Deneysel modellerde IL-1 $\alpha$ 'nın intraamniyotik en-jeksiyonu sonucu fetal akciğerde, surfaktan prote-inleri A ve B'nin, ayrıca surfaktan lipidlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak mikrobiyal ürünler ve intraamniyotik inflamasyon, fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmakta ve pre-term doğuma hazırlık yapmaktadır. Ancak inflama-tuar mediyatörlere uzun süre maruz kalmak, akciğer gelişimini bozmakta ve postnatal kronik akciğer hastalığına zemin hazırlamaktadır. İntraamniyotik endotoksin uygulanan ve bakteri inoküle edilen gebe koyunların fetüslerinin bronkoalveoler lavaj sı-vılarında mononükleer hücreler, granülositler, akci-ğer dokularında ise kemokinler, IL-1, IL-6, IL-8, mRNA artışının olduğu saptanmış, akciğerlerinde hücre proliferasyonunun azaldığı ve hücrelerde apoptozun hızlandığı gösterilmiştir.<sup>58-63</sup>

### FETAL BEYİN

Klinik ve histolojik koryoamniyonitin, CP riskini be-lirgin olarak artırdığı birçok çalışmada gösterilmiş-tir. Spontan preterm doğum eylemiyle doğanlarda beyaz cevher hasarının intrauterin enfeksiyon-inflamasyonla ilişkili olduğu da değişik çalışma-larla saptanmış, amniyotik sıvıdaki yüksek sitokin konsantrasyonlarının veya fetal vaskülitisin İVK, beyaz cevher hasarı ve CP ile ilişkili olduğu da ra-porlanmıştır. Bu pretermelerde CP riskinin yüksek ol-ması, hem aşırı fetal inflamatuvar yanıt hem de proinflamatuvar sitokinlerin olumsuz etkilerini önleme kapasitelerinin yetersizliğine bağlanmaktadır. Ancak bunun aksini yorumlayan çalışmalar da vardır. Bu ça-lışmalar, enfeksiyon, oksijenizasyon gibi postnatal olumsuz etkiler eklenmediği sürece, sadece histolojik koryoamniyonit ile doğan pretermelerde İVK, beyaz cevher hasarı ve periventriküler lökomalazi (PVL)nin koryoamniyonit olmaksızın doğanlardan farklı olma-dığını ve 18-24 ay değerlendirmelerinde 2 grup ara-sında nörokognitif fonksiyonlar açısından fark bulunmadığını göstermektedir.<sup>64-67</sup>

### FETAL KALP

İntraamniyotik enfeksiyon saptanan fetüslerde, kar-diyak disfonksiyon, aritmiye rastlanabilmekte, fetal kalple ilgili Doppler velosimetri intraamniyotik en-feksiyon saptanan fetüslerde sol ventrikül kompli-yansının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, ventrikülde erken, daha fazla ve hızlı diyastolik dolma ile karakterlidir. Bunun, erişkin SIRS'de ol-duğu gibi bir kompanzasyon olabileceği, hipotansi-yonu önleme ve beynin perfüzyonunu sağlayabilme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kardiyak kom-pliyansı değiştiremeyerek "stroke volume" ve kar-diyak "output"u sağlayamayanlarda, beynin perfüzyonu yeterli olamayacağı için, PVL gelişme riski yüksektir. Ayrıca fetal inflamasyon/enfeksi-yon durumlarında bakteriyel ürünler ve sitokinle-rin, miyokarda depresyona sebep olarak fetal ölüme yol açabilme olasılığı da mevcuttur. Fetal enfeksiyon ve inflamasyonun kardiyak gelişimle il-gili gende değişiklikler yaparak morfogenez ve vas-külogenezisi bozduğu ya da kesintiye uğrattığı deneysel olarak gösterilmiştir.<sup>68-71</sup>

## FETAL TİMÜS

Ultrasonografik çalışmalar, timüs involusyonu ile fetal enfeksiyon arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Funizitli fetüslerde, amniyotik sıvıda mikrobiyal invazyonu olanlarda, fetal timüs boyutunun gestasyon yaşına uygun persentilin %5'inden düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca timik involusyonun subklinik koryoamniyonitlerde bile saptandığı ve ağırlığının inflamatuvar işlemin süreci ile orantılı olduğu gösterilmiştir.<sup>30,50,72,73</sup>

## HEMOPOETİK SİSTEM

FIRS, hemopoetik sistemi, nötrofil ve nötrofil/monosit aktivasyonu yaparak etkilemektedir. FIRS'li olguların 2/3'ünde nötrofil, 1/3'ünde nötropeni saptanmış, nötrofil bulunarlarda granülosit koloni uyarıcı faktör de yüksek bulunmuştur. Ayrıca FIRS'li fetüslerin kanında normoblastlar da FIRS olmayanlara kıyasla yüksek bulunmuş, bunun yüksek IL-6 seviyesiyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür.<sup>74-76</sup>

## FETAL BÖBREKLER

Umbilikal kordonda plazma IL-6 seviyesi, amniyotik sıvıda proinflamatuvar sitokinleri yüksek olanlar, histolojik koryoamniyonit saptananlarda EMR ve oligohidramniyos daha sık bulunmuştur. Benzer şekilde amniyotik sıvı indeksi <5 cm olanlarda kordosentezle fetal bakteriyemi daha fazla saptanmıştır. Amniyotik sıvının antimikrobiyal özellikleri göz önüne alındığında oligohidramniyosun, konağın immünesini olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir.<sup>30,77</sup>

## FETAL GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

İntraamniyotik inflamasyon varlığında bakteri toksinleri veya inflamatuvar mediyatörlerin, fetal yutma hareketleriyle gastrointestinal sisteme alınarak, bağırsak gelişimini ve mikrobiyotasını bozduğu düşünülmekle birlikte, deneysel çalışmalar bu etkinin fonksiyonu bozacak kadar önemli olmadığını göstermiştir. NEC, bağırsakta iskemi ve inflamasyon kombinasyonu ile seyreden bir tablodur. Oluşumunda postnatal gerçekleşen olumsuz etkiler bilinmektedir, ancak fetal bağırsakta koryoamniyonite bağlı bir proinflamatuvar işlemin antenatal evrede

oluşup oluşmadığı net değildir. Meta-analiz çalışmaları, histolojik koryoamniyonit olup, fetal tutulum saptanan pretermelerde NEC oluşumunun 3 kat fazla olduğunu göstermektedir; fakat bu çalışmalar, ağırlıklı olarak istatistiki verilere dayanmaktadır.<sup>78-80</sup>

## DERİ

Koryoamniyonitsiz fetüslerin, epidermal keratinositlerinde hem TLR-2 hem de TLR-4 ekspresyonu mevcutken, koryoamniyonitli fetüslerde TLR-2 ekspresyonunun arttığı ancak TLR-4 de artış olmadığı saptanmıştır. Bu fetüslerde, TLR-2 artışına bağlı dermatit de görülebileceği düşünülmektedir.<sup>30,81</sup>

## ADRENAL BEZ

FIRS'ye bağlı stresin, fetüste kortizol seviyesini yükselttiği ve bu artışın fetal plazma IL-6 artışı ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Maternal kortizol seviyesi ile karşılaştırıldığı zaman bu artışın sadece fetüste olduğu da saptanmıştır.<sup>82</sup>

## SONUÇ

Koryoamniyonit, koryon, amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. Çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif histopatolojik analizi ile tanımlanabilmektedir. FIRS ise ya bakterilerin direkt olarak plasental bariyeri geçip fetüste kolonize olmasıyla ya da maternal taraftaki bakteri endotoksinlerinin oluşturduğu proinflamatuvar biyobelirteçlerin plasentadan geçerek fetüste inflamasyonu tetiklemesiyle oluşmaktadır. FIRS, fetüste akciğer, kalp, böbrekler, beyin, timüs, gastrointestinal sistemi tutarak çoklu organ harabiyeti yaratmakta, postnatal mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bu nedenle, maternal koryoamniyonit tanısı ile doğan bebeklerin, intrauterin olumsuz etkilenmeler açısından dikkatle takip edilmeleri gereklidir.

### *Finansal Kaynak*

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma*



ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür; **Tasarım:** Hakan Ongun, Nihal Oygür; **Denetleme/Danışmanlık:** Nihal Oygür, Hakan Ongun; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür; **Analiz ve/veya Yorum:** Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür; **Kaynak Taraması:** Hakan Ongun, Nihal Oygür; **Makalenin Yazımı:** Hakan Ongun, Nihal Oygür, Kıymet Çelik; **Eleştirel İnceleme:** Nihal Oygür, Hakan Ongun, Kıymet Çelik.

## KAYNAKLAR

- Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):231-37. [Crossref] [PubMed]
- Romero R, Chaemsaitong P, Korzeniewski SJ, Tarca AL, Bhatti G, Xu Z, et al. Clinical chorioamnionitis at term II: the intra-amniotic inflammatory response. *J Perinat Med.* 2016;44(1):5-22.
- Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394-409. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gupta T, Singh S, Gupta S, Gupta N. Normal implantation, placentation, and fetal development. In: Mehta S, Gupta B, eds. *Recurrent Pregnancy Loss.* 1<sup>st</sup> ed. Singapore: Springer; 2018. p.13-40. Online ISBN: 978-981-10-7338-0 [Crossref]
- Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The human *Ureaplasma* species as causative agents of chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):349-79. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):426-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):159-64. [Crossref] [PubMed]
- Greenberg MB, Anderson BL, Schulkin J, Norton ME, Aziz N. A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012: 628362. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S29-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kachikis A, Eckert LO, Walker C, Bardaji A, Varricchio F, Lipkind HS, et al; Brighton Collaboration Chorioamnionitis Working Group. Chorioamnionitis: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2019; 37(52):7610-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Smith MM, Daifotis HA, DeNoble AE, Doters-Katz SK. Using the new definition of intraamniotic infection-is there morbidity among the women left out? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-5. [Crossref] [PubMed]
- Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):119-23. [Crossref] [PubMed]
- Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):571-600. [Crossref] [PubMed]
- Lee SM, Lee KA, Kim SM, Park CW, Yoon BH. The risk of intra-amniotic infection, inflammation and histologic chorioamnionitis in term pregnant women with intact membranes and labor. *Placenta.* 2011;32(7):516-21. [Crossref] [PubMed]
- Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis--a complex pathophysiologic syndrome. *Placenta.* 2010;31(2):113-20. [Crossref] [PubMed]
- Sabogal CPC, Fonseca J, Garcia-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:13-26. [Crossref] [PubMed]
- Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: a cohort study. *Placenta.* 2018;67:54-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Liu Y, Liu Y, Du C, Zhang R, Feng Z, Zhang J. Diagnostic value of amniotic fluid inflammatory biomarkers for subclinical chorioamnionitis. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;134(2):160-4. [Crossref] [PubMed]
- Conti N, Torricelli M, Voltolini C, Vannuccini S, Clifton VL, Bloise E, et al. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:34-8. [Crossref] [PubMed]
- Oh KJ, Romero R, Park JY, Hong JS, Yoon BH. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma* species. *J Perinat Med.* 2019; 47(5):516-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med.* 2018;46(6):613-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]

22. Romero R, Espinoza J, Gonçaves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med.* 2007;25(1):21-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(1):35-44. [[Crossref](#)]
24. Galán Henríquez GM, García-Mu-oz Rodrigo F. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. *Res Reports Neonatol.* 2017;7:41-52. [[Crossref](#)]
25. Glaser K, Gradzka-Luczewka A, Szymankiewicz-Breborowicz M, Kawczynska-Leda N, Henrich B, Waaga-Gasser AM, et al. Perinatal Ureaplasma exposure is associated with increased risk of late onset sepsis and imbalanced inflammation in preterm infants and may add to lung injury. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, et al. The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):627.e1-627.e16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Vancutsem E, Faron G, Foulon W, Naessens A. Genital tract colonization with Ureaplasma spp. and its association with abnormal vaginal flora. *J Med Microbiol.* 2015;64(6):654-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Mavort M, Keše D, Kotar T, Kmet N, Miljković J, Šoba B, et al. Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum detected with the same frequency among women with and without symptoms of urogenital tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(6):1237-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 1988;31(3):553-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(3):652-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Oh JW, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. *PLoS One.* 2019;14(11): e0225328. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. McNamara MF, Wallis T, Qureshi F, Jacques SM, Gonik B. Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1997;5(4):273-9. [[Crossref](#)]
33. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C; Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(5):435-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S21-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):20-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Kim CJ, Yoon BH, Kim M, Park JO, Cho SY, Chi JG. Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord. *Pathol Int.* 2001;51(11):861-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):496-500. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Hecht JL, Allred EN, Kliman HJ, Zambrano E, Doss BJ, Husain A, et al; Elgan Study Investigators. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. *Pathology.* 2008;40(4):372-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Corbett NP, Blimkie D, Ho KC, Cai B, Sutherland DP, Kallos A, et al. Ontogeny of toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2010;5(11):e15041. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F, Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. *J Immunol.* 2009;183(11):7150-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Placental and intra-amniotic inflammation are associated with altered fetal immune responses at birth. *Placenta.* 2019;85:15-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):375.e1-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):915-28. [[Crossref](#)]
44. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):817-24. [[Crossref](#)]
45. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Stepan M, Bestvina T, et al. Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;30(8):900-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N, Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine.* 2015;76(1):1-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. 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;183(5):1124-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Mikołajczyk M, Wirstlein P, Adamczyk M, Skrzypczak J, Wender-Ożegowska E. Value of cervicovaginal fluid cytokines in prediction of fetal inflammatory response syndrome in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes (pPROM). *J Perinat Med.* 2020;48(3):249-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edvin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):186-93. [[Crossref](#)]
50. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):413-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

51. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):9-20. [Crossref] [PubMed]
52. Christensen KK. Infection as a predominant cause of perinatal mortality. *Obstet Gynecol.* 1982;59(4):499-508.
53. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):12-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Park H, Park KH, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ, Yoo HN. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):146. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(5):1130-6. [Crossref] [PubMed]
56. Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG.* 2017;124(5):775-83. [Crossref] [PubMed]
57. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. Ureaplasma species and preterm birth: current perspectives. *Crit Rev Microbiol.* 2020;46(2):169-81. [Crossref] [PubMed]
58. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354-62. [Crossref] [PubMed]
59. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol.* 2005;25 Suppl 2:S31-5. [Crossref] [PubMed]
60. Sarno L, Corte LD, Saccone G, Sirico A, Raimondi F, Zullo F, et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-10. [Crossref] [PubMed]
61. Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):30-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. Mild to moderate, but not minimal or severe, acute histologic chorioamnionitis or intra-amniotic inflammation is associated with a decrease in respiratory distress syndrome of preterm newborns without fetal growth restriction. *Neonatology.* 2015;108(2):115-23. [Crossref] [PubMed]
63. Kallapur SG, Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;280(3):L527-36. [Crossref] [PubMed]
64. Shi Z, Vasquez-Vivar J, Luo K, Yan Y, Northington F, Mehrmohammadi M, et al. Ascending lipopolysaccharide-induced intrauterine inflammation in near-term rabbits leading to newborn neurobehavioral deficits. *Dev Neurosci.* 2018;40(5-6):534-46. [Crossref] [PubMed]
65. Rangon CM, Schang AL, Van Steenwinkel J, Schwendimann L, Lebon S, Fu T, et al. Myelination induction by a histamine H3 receptor antagonist in a mouse model of preterm white matter injury. *Brain Behav Immun.* 2018;74:265-76. [Crossref] [PubMed]
66. Shi Z, Ma L, Luo K, Bajaj M, Chawla S, Natarajan G, et al. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20163781. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Gussenhoven R, Westerlaken RJJ, Ophelders DRMG, Jobe AH, Kemp MW, Kallapur SG, et al. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):113. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Gomez R, Medina L, Silva M, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(3):146-57. [Crossref]
69. Vanderbroucke L, Doyen M, Lous ML, Beuchée A, Loget P, Carrault G, et al. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *Plos One.* 2017;12(9):e0184924. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Mitchell T, Macdonald JW, Srinouanpranchanh S, Bammler TK, Merillat S, Boldenow E, et al. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):438.e1-438.e16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
71. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):459.e1-7. [Crossref] [PubMed]
72. Tonni G, Rosignoli L, Cariati E, Martins WP, Miyague AH, Bruns RF, et al. Fetal thymus: visualization rate and volume by integrating 2D- and 3D-ultrasound during 2nd trimester echocardiography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2223-8. [Crossref] [PubMed]
73. Kuban JD, Allred EN, Leviton A. Thymus involution and cerebral white matter damage in extremely low gestational age neonates. *Biol Neonate.* 2006;90(4):252-7. [Crossref] [PubMed]
74. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(5):1427-9. [Crossref] [PubMed]
75. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, Kashima K, Takizawa Y, Takahashi H, et al. Neonatal leukemoid reaction with fetal inflammatory response syndrome is associated with elevated serum granulocyte colony stimulating factor and interleukin-6. *Tohoku J Exp Med.* 2018; 244(2):145-9. [Crossref] [PubMed]
76. Romero R, Savasan ZA, Chaiworapongsa T, Berry SM, Kusanovic JP, Hassan SS, et al. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome. *J Perinat Med.* 2011;40(1):19-32. [Crossref]
77. Yoon BH, Kim YA, Romero R, Kim JC, Park KH, Kim MH, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):784-8. [Crossref]
78. Pan X, Zhang D, Nguyen DN, Wei W, Yu X, Gao F, et al. Postnatal gut immunity and microbiota development is minimally affected by prenatal inflammation in preterm pigs. *Front Immunol.* 2020;11:420. [Crossref] [PubMed] [PMC]
79. Been JV, Lievens S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162(2):236-42.e2. [Crossref] [PubMed]

80. Been JV, Rours IGIJG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TAJ, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):587e1-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
81. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Mor G, Kim CJ. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. *Histopathology.* 2006;49(5):506-14. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
82. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Maymon E, Gomez R, Mazor M, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1107-14. [\[Crossref\]](#)