

# Fetal inflammatuar yanıt sendromunun preterm erken membran rüptürü olgularının perinatal sonuçları üzerine etkisi

Orkun Çetin<sup>3</sup>, İpek Dokurel Çetin<sup>2</sup>, Onur Güralp<sup>1</sup>, Cihat Şen<sup>1</sup>, Seyfettin Uludağ<sup>1</sup>, Ali Galip Zebitay<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

<sup>3</sup>*Süleymaniye Doğumevi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

## Özet

**Amaç:** Preterm erken membran rüptürü (PEMR) olgularında, fetal inflammatuar yanıt sendromunun (FIRS) perinatal sonuçlar üzerine olan etkisini araştırmak.

**Yöntem:** Çalışma prospektif bir araştırma olarak planlandı. Çalışmaya 26.-37. gestasyonel hafta arasındaki obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan 40 preterm erken membran rüptürü olan gebe dahil edildi. Bütün hastalar hastaneye yatırılarak takip edildi. Doğumu takiben tüm hastalardan kordon kanı alınarak IL-6 seviyesi çalışıldı. Doğum sonrasında olguların perinatal sonuçları kayıt altına alındı.

**Bulgular:** Çalışmamızda, PEMR olan 40 olgu klinik gebelik takibine alındı. Olguların ortalama doğum haftası ise 33.5±3.19 idi. FIRS gelişen olguların ortalama 1. dakika Apgar skorları 4.6 iken; 5. dakika Apgar skorları 6.2 bulundu. FIRS gelişmeyen olguların 1. dakika Apgar skorları 6.9 iken; 5. dakika Apgar skorları 8.3 olarak bulundu. PEMR olgularının, umbilikal kordon kanı IL-6 düzeyi ile 1. ve 5. dakika Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon olduğu saptandı (p<0.01). Umbilikal kordon kanı IL-6 düzeyi ile olguların doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde korelasyon olduğu tespit edildi (p<0.01).

**Sonuç:** Çalışmamızda, umbilikal kordon kanında baktığımız IL-6 düzeyinin bakılması (11 pg/ml üzeri), FIRS tanısının konulmasını kolaylaştırmıştır. Doğumda umbilikal kord kanında IL-6 düzeyi tayini; prenatal bir tanı testi olmasa da FIRS tanısının erken konulması sayesinde, yenidoğan döneminde, neonatal sepsise ve proinflammatuar sitokinlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlara karşı daha uygun müdahale koşullarının hazırlanabilmesi için zaman kazanılmasını sağlayacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Fetal inflammatuar yanıt sendromu, preterm erken membran rüptürü, perinatal sonuçlar.

## The impact of fetal inflammatory response syndrome on perinatal outcomes in cases of preterm premature rupture of membranes

**Objective:** To evaluate the impact of fetal inflammatory response syndrome (FIRS) in the cases of preterm premature rupture of membranes (PPRM).

**Methods:** The study was designed prospectively. The study was consisted of 40 cases between 26 and 37 weeks gestation diagnosed as PPRM without any obstetric and maternal pathologic findings. All cases were followed-up by hospitalization. Umbilical cord sampling was done for IL-6 levels at the time of delivery. The perinatal outcomes of the cases were recorded after birth.

**Results:** Forty PPRM cases were followed-up in our study. The mean gestational week of cases at the time of delivery was 33.5±3.19. The mean 1st and 5th minutes Apgar scores of the cases with FIRS were 4.6 and 6.2, respectively. The mean 1st and 5th minutes Apgar scores of the cases without FIRS were 6.9 and 8.3, respectively. There was a statistically significant reverse correlation between IL-6 levels of umbilical cord blood and 1st and 5th minutes Apgar scores in PPRM cases (p<0.01). There was also statistically significant reverse correlation between IL-6 levels of umbilical cord blood and birth weight (p<0.01).

**Conclusion:** Checking IL-6 level of umbilical cord blood (higher than 11 pg/ml) made it easy to diagnose FIRS. Umbilical cord blood sampling at delivery for IL-6 level is not a prenatally diagnostic test but if we can diagnose FIRS earlier, we have a chance to gain time for preparing more appropriate intervention conditions in order to protect newborn against the complications that may develop associated with neonatal sepsis and proinflammatory cytokines.

**Key words:** Fetal inflammatory response syndrome, preterm premature rupture of membranes, perinatal outcomes



## Giriş

Fetal enfeksiyon ve aşırı inflamatuvar sitokin yanıtı neonatal morbiditeyi artırır. Enfeksiyon yayılma yolları; asendan yol (vajinadan servikse ve kaviteye), hematogen yol (plasenta yolu ile), intraabdominal yol (tuba yolu ile), iyatrojenik (amniyosentez 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 amniyon ve amniyotik sıvıya geçerek umbilikal korda invaze olabilirler. Funisit; multiorgan disfonksiyonunda anahtar role sahip olan endotel aktivasyonu ile ilişkilidir.<sup>[1,2]</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) intraventriküler hemoraji (İVH), (3) fetal sepsis, pnömoni ve (4) nekrotizan enterekolitir. Uzun dönemde ise serebral palsi (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 immun cevabın bir parçasıdır. İmmun cevabın aşırı veya azalmış olması hastalığa neden olabilir. Eğer yetersiz immun cevap oluşursa enfeksiyon, aşırı cevap olursa FIRS gelişmektedir.

Fetal inflamatuvar yanıt sendromu tanısında fetal plazma IL-6 konsantrasyonunun >11 pg/ml olması fetal inflamatuvar yanıtta eşik değeri olarak tanımlanır. >11 pg/ml IL-6 düzeyleri neonatal morbidite artışı ile ilişkilidir.<sup>[5]</sup> Umbilikal kord kan örneğinde CRP ölçümü ile tanı konulabilmektedir.<sup>[6]</sup> Amniyotik sıvıda beyaz küre ölçümüyle de tanı konabilir.<sup>[7]</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. Çalışmamızda; preterm erken membran rüptürü olgularında, fetal inflamatuvar yanıt sendromunun perinatal sonuçlar üzerine olan etkisini literatür bilgileri ışığında araştırdık.

## Yöntem

Çalışma prospektif bir araştırma olarak planlanlandı. Çalışmaya katılan olgular, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı ve gebe polikliniğine Ocak 2009 – Temmuz 2011 tarihleri arasında, başvuran erken membran rüptürü olan gebeler arasından seçildi. Çalışmaya 26.-37. gestasyonel hafta arasındaki obstetrik ve maternal patolojik bulgusu olmayan 40 gebe dahil edildi. Gebeler belirlemiş olduğumuz; maternal (diabetes mellitus, kalp hastalığı, preeklampsi-eklampsi, plasenta dekolmanı, çoğul gebelik, polihidroamnios, akut ateşli hastalık) ve fetal (ağır intrauterin gelişme geriliği, ölü fetus, yaşamla bağdaşmayan fetal anomali) faktörlerin varlığında çalışmaya dahil edilmedi.

Preterm erken membran rüptürü tanısı; hastanın anamnezi dikkate alınarak, kuru vaginal spekulum muayenesinde aktif su gelişi gözlenmesi ile konuldu. Aktif su gelişi gözlenmeyen hastalarda ise; ek olarak vaginal turnusol kağıdı ile pH ölçümü yapılarak tanı konuldu. Ek olarak bütün hastalarda tanı, tek basamaklı immunoassay testi yapılarak doğrulandı. Bütün hastalar çalışma ile ilgili önceden hazırlanmış olan aydınlatılmış onam ile bilgilendirildi. Hastaların hepsi hastaneye yatırılarak takip edildi. Bütün hastalar doğum servisinde; vital bulgular, uterin hassasiyet ve günlük NST ile takip edildi. Hepsine ampirik olarak ampicilin 4 gr/gün başlandı. 34. gebelik haftasının altındaki bütün gebelere fetal akciğer matürasyonunu sağlamak amacı ile 12 saat ara ile toplam 2 doz betametazone intramusküler olarak yapıldı. Aktif doğum eylemi başladığında, fetal distres durumu tespit edildiğinde ve koriyoamnionit bulguları saptandığında (38°C üzerinde maternal ateş, uterin hassasiyet, kötü kokulu akıntı, maternal taşikardi, fetal taşikardi '160 atım/ dakika ve üzeri', beyaz küre yüksekliği '15.000 lökosit/mikrolitre ve üzeri', artmış CRP) konservatif yönetime son verildi.

Hastalar obstetrik endikasyonlar doğrultusunda; normal doğum, indüksiyonlu normal doğum ve sezaryen ile doğurtuldu. Doğum esnasında tüm hastalardan kordon kanı kuru tüpe alındı. Alınan materyal en fazla 2 saat içinde santrifüj edilerek, serumlar -33°C'de saklandı. Serumlar IL-6 kiti (ELISA DIA Source) ile çalışıldı. IL-6 oda ısısında çalkalanarak 2 saat 15 dakika inkübe edildi.

Doğan bebeklerden ise; doğum sonrasında CRP, kültür materyalleri (kan kültürü, mide aspiratı kültürü) alındı. Neonatal sepsis tanısı; klinik bulgular (solukluk,

letarji, iritabilite, apne, respiratuvar distres, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, kusma, ateş) ve/veya pozitif kan ve mide aspiratı kültürü eşliğinde konuldu. FIRS tanısı ise; kordon kanı IL-6 konsantrasyonunun 11 pg/mililitre üzerinde olması ile konuldu. Doğum sonrasında hastaların doğum bilgileri (gebenin yaşı, parite, PEMR zamanı, PEMR takip süresi, indüksiyon yapıp yapılmadığı, doğum şekli, sezaryen endikasyonu, doğum kilosu, bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skoru, bebeğin cinsiyeti) kayıt edildi. Tanımlayıcı analizde yüzdelere, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Karşılaştırmalarda veriler nitel ise ki-kare, Fisher'in kesin ki-karesi kullanıldı. Korelasyon incelemesinde Spearman sıra korelasyonu hesaplandı.

## Bulgular

Çalışmamızda, PEMR olan 40 hasta klinik gebelik takibine alındı. Olgularımızın yaş ortalaması  $31.2 \pm 5.3$  idi. Olgularımızın gravida ortalaması  $2.1 \pm 1.3$  iken, parite ortalaması  $0.7 \pm 0.3$  idi. PEMR gelişen olguların, membran rüptürünün gerçekleştiği gebelik haftası ortalaması  $32.5 \pm 3.3$  (minimum: 26.0 - maksimum: 36.0) idi. Olgularımızın ortalama doğum haftası ise  $33.5 \pm 3.19$  idi (minimum: 27.0 - maksimum: 37.0). PEMR olgularının izlem süreleri ortalama  $5.8 \pm 2.6$

gündü (minimum: 3.0 - maksimum: 15.0). Olgularımızın ortalama doğum kilosu  $2184.38 \pm 757.8$  idi (minimum: 400.0 - maksimum: 3280.0). Olgularımızın; 1. dakika Apgar skoru ortalaması 5, 5. dakika Apgar skoru ortalaması ise 7 olarak bulundu.

IL-6 ile 1. dakika Apgar, 5. dakika Apgar ve doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar vardır ( $p < 0.001$ ). IL-6 ile 1. dakika Apgar ve 5. dakika Apgar arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı, sırasıyla %32.0 ve %31.0 korelasyon vardır (sırasıyla; Spearman rho: -0.32, 0.31;  $p = 0.005$ ,  $p = 0.006$ ). Yine IL-6 ile doğum kilosu arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı %41.0 korelasyon vardır (Spearman rho: -0.41;  $p = 0.003$ ).

Sonuç olarak IL-6 arttıkça Apgar skorları ve doğum kilosu azalmaktadır (**Tablo 1**). FIRS olgularının ortalama 1. dakika Apgar skorları 4 iken; 5. dakika Apgar skorları 6 bulundu. FIRS olmayan olguların 1. dakika Apgar skorları 6 iken; 5. dakika Apgar skorları 8 olarak bulundu. Apgar skorları FIRS varlığında FIRS olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla daha düşük izlenmektedir (**Tablo 2**).

## Tartışma

Geçmişte lokal bir fenomen olarak tanımlansa da ateş, taşikardi, hiperventilasyon ve lökositoz ile karakterize

**Tablo 1.** IL-6 ve Apgar 1, Apgar 5 ve doğum kilosunun değerlendirilmesi.

		Apgar 1	Apgar 5	Doğum kilosu
IL-6	Spearman Rho	-0.320*	-0.310*	-0.410*
	p	0.005	0.006	<0.001
	N	40	40	40

\* $p < 0.001$

**Tablo 2.** FIRS varlığına göre 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarının değerlendirilmesi.

FIRS		Apgar 1	Apgar 5
Yok	N	20	20
	Ortalama	6.9000	8.3500
	Standart sapma	1.77408	.98809
Var	N	20	20
	Ortalama	4.6000	6.2000
	Standart sapma	2.34857	2.26181
	p	0.002	0.001

terize olan sistemik bir patolojidir. Sistemik bulguların yokluğunda (ateş, lökositoz) enfeksiyon/ inflamasyonun olmadığı yönünde yanlış bir kanı bulunmaktadır.<sup>[13]</sup> Artık biliyoruz ki, term ve preterm doğum eyleminde çoğu vakada histolojik inflamasyon ve koriyoamnionitis subkliniklidir.

Doğal immün yanıtta başlıca rolü granülosit ve makrofajlar üstlenir. Kemokinler hücreler arası iletimden sorumlu küçük çözünebilen peptid veya glikoproteinlerdir (IL, INF, TNF, büyüme faktörleri ve kemokinler). Kemokinler lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü sağlar (IL-8, IL-10). Sitokinler proinflatuar veya antiinflatuar yapıda olabilirler. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve IFN-gamma proinflatuar sitokinlerdir; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 antiinflatuar sitokinlerdir. Fetusta ortaya çıkan sistemik inflamatuvar cevap ise, "fetal inflamatuvar yanıt sendromu" (FIRS) olarak adlandırılır. Amniyotik sıvı ve fetal kanda artmış pro-inflatuar 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 desiduayı, miyometriyumunu, amniyotik ve koriyonik membranları, amniyon mayisini, kordu ve plasentayı etkiler. Bu intraamniyotik sitokinlerin fetal orijinli olduğu yönündeki veriler ağırlıktadır. Fetal inflamatuvar cevabın, oluşabilecek sonuçlar üzerine olan etkisi daha önemlidir.<sup>[1]</sup>

IL-6 ve IL-8 düzeyleri umbilikal kord kanında ve postnatal 6. saatte en yüksek düzeylerde iken, azalarak 72. saatte en düşük düzeylerine ulaşmaktadır. Yani intrauterin inflamasyonun zamanı ve postnatal dönemde sitokinlerin değerlendirilme zamanı önem arz eder.<sup>[8]</sup> FIRS'e bağlı olarak hematopoetik sistem, adrenal bezler, böbrekler, akciğerler, deri ve beyin gibi hedef organlar olumsuz yönde etkilenecektir.<sup>[14]</sup> Yapılan çalışmalarda; uzamış erken membran rüptürü olgularında (24 saatin üzerinde); histolojik koriyoamnionitis ve plasental enflamasyon tabloya eşlik ettiğinde yenidoğanın beyaz küre sayısında artış olduğu gösterilmiştir.<sup>[15,16]</sup> Bu durum IL-6 seviyesindeki artış ile açıklanmıştır.<sup>[17]</sup> Pro-inflatuar bir sitokin olan IL-6'nın, umbilikal kord kanında yüksek olarak saptanması, kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[18,19]</sup>

Çalışmamızda da; umbilikal kord kanı IL-6 düzeyleri ile 1., 5. dakika Apgar skorları ve doğum kilosu arasında ters yönde korelasyon olduğu bulundu. IL-6 düzeyi yükseldikçe 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının düş-

tüğü ve doğum kilosunun azaldığı gözlemlendi. Aynı zamanda FIRS gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında da; FIRS gelişen olgularda Apgar skorları belirgin olarak düşük izlendi.

Preterm EMR'li olguların izleminde, bazal ve haf-talık vaginal kültürler ile birlikte seri beyaz küre sayımı ve C-reaktif protein (CRP) ölçümleri, koriyoamnionit gelişimi takibinde kullanılmaktadır. Gizli koriyoamnionit olasılığına karşı amniyosentez yapılması tartışmalı olup yeterli deneyim mevcut değildir.<sup>[9]</sup> Yapılan az sayıdaki küçük klinik çalışmalarda; preterm erken membran rüptüründe amniyotik kavitenin mikrobiyal invazyonu ile proinflatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, IL-18) ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızda, umbilikal kordon kanında baktığımız IL-6 düzeyi sayesinde (11pg/ml üzeri) FIRS tanısı net bir şekilde konuldu.<sup>[5,6]</sup> Doğumda umbilikal kord kanında IL-6 düzeyi tayini; prenatal bir tanı testi olmasa da FIRS tanısının erken konulması sayesinde, yenidoğan döneminde, neonatal sepsise ve proinflatuar sitokinlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlara karşı daha uygun müdahale koşullarının hazırlanabilmesi için zaman kazanılmasını sağlayacaktır (yenidoğan yoğun bakım ünitesi, antibiyotik profilaksisi). IL-6 gibi diğer proinflatuar sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa gibi) düzeylerinin de belirlenebilmesi ile FIRS gelişen olgularda, daha başarılı perinatal sonuçlar elde edilebilecektir.

Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında; proinflatuar sitokinlerin devreye girmesi ile oluşan fetal inflamatuvar yanıt sendromunun ve bu durum ile ilişkili intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve serebral palsy gibi komplikasyonların sadece antibiyotik tedavisi ile önlenemeyeceğini düşündürmektedir. IL-1 ve IL-6'nın etkilerini karşılayacak antiinflatuar ve kimyasal ajanların kullanıldığı hayvan deneyleri yeni ufuklar açmıştır.<sup>[10-12]</sup> Bu tedaviler, preterm erken membran rüptürü ile ilişkili intrauterin enfeksiyon ve enflamasyonun neden olduğu fetal morbiditeyi önlemek ya da tedavi etmek için kullanılan rejimler ile kombine edilebilir.

## Sonuç

Fetal inflamatuvar yanıt sendromu etyolojisinin daha net anlaşılabilmesi ve komplikasyonlarının önlenmesi için daha geniş ölçekli ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Ugwumadu A. Infection and fetal neurologic injury. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:106-11.
2. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, et al. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res* 2005;57:263-9.
3. 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;183:1124-9.
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;11:135-76.
5. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
6. 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;14:85-90.
7. Sampson JE, Theve RP, Blatman RN, Shipp TD, Bianchi DW, Ward BE, et al. Fetal origin of amniotic fluid polymorphonuclear leukocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):77-81.
8. Dammann O, Leviton A. Brain damage in preterm newborns: biological response modification as a strategy to reduce disabilities. *J Pediatr* 2000;136:433-8.
9. Dudley J, Malcolm G, Elwood D. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1991;31:331-6.
10. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001058.
11. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449-54.
12. Spinillo A, Capuzza E, Stronati M. Effect of preterm premature of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Am J Obstet Gynecol* 1995;102:882-7.
13. Kışınçı H, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Ankara: Nobel; 1996. p. 1465-80.
14. Mandel D, Oron T, Mimouni GS, Littner Y, Dollberg S, Mimouni FB. The effect of prolonged rupture of membranes on circulating neonatal nucleated red blood cells. *J Perinatol* 2005;25:690-3.
15. Leikin E, Garry D, Visintainer P, Verma U, Tejani N. Correlation of neonatal nucleated red blood cell counts in preterm infants with histologic chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:27-30.
16. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Luo G, Abdel-Razeq S, Cackovic M, et al. Nucleated red blood cells are a direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:426-9.
17. Jones SA. Direct transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005;175:3463-8.
18. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CC, Gross GW, et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Ped Res* 2004;55:1009-17.
19. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG* 2003;110 Suppl 20:124-7.