

Perinatal Medicine 2019

9-11 May 2019, Hilton Hotel • İzmir, Turkey



PLASENTAL İNFLAMASYON VE PRETERM KASILMALARIN ETİYOLOJİSİ

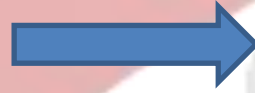
Dr. Doruk Cevdi KATLAN
İstanbul (Süleymaniye) E.A.H

MERAK



BİLİM

SONUÇ



NEDEN

GERÇEK ?



Yeterince geriye gidilebildi mi?

PRETERM DOĞUM

- Endüstrileşmiş dünyada infant mortalite ve morbiditesinin önde gelen nedenidir.
- Neonatal ölümlerin %35'inde tek direkt neden
- DSÖ → < 37 hafta
- Global olarak: % 5-18 (~ % 11)
 - 15,000,000/yıl preterm doğum
 - 1,000,000/yıl ölüm

PRETERM DOĞUM

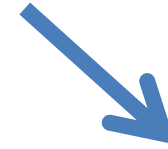
- **Uzun dönem komplikasyonlar:**
 - Fiziksel (görme/işitme bozukluğu, kronik akciğer hastalığı, serebral palsi vb.)
 - Davranışsal
- **Aile ve toplum üzerine belirgin sosyoekonomik etki (ABD→ 26,200,000,000 \$ / yıl ↑)**
- **Çok çeşitli neden(!)/risk faktörleri:**
 - diyabet, hipertansiyon, obezite, kaşeksi, ırk, çoğul gebelik, stress, sigara/alkol kullanımı, enfeksiyon...

Preterm Eylem



Spontan

2/3 (~%70)



Endike

(preeklampsi, IUGR vb.)

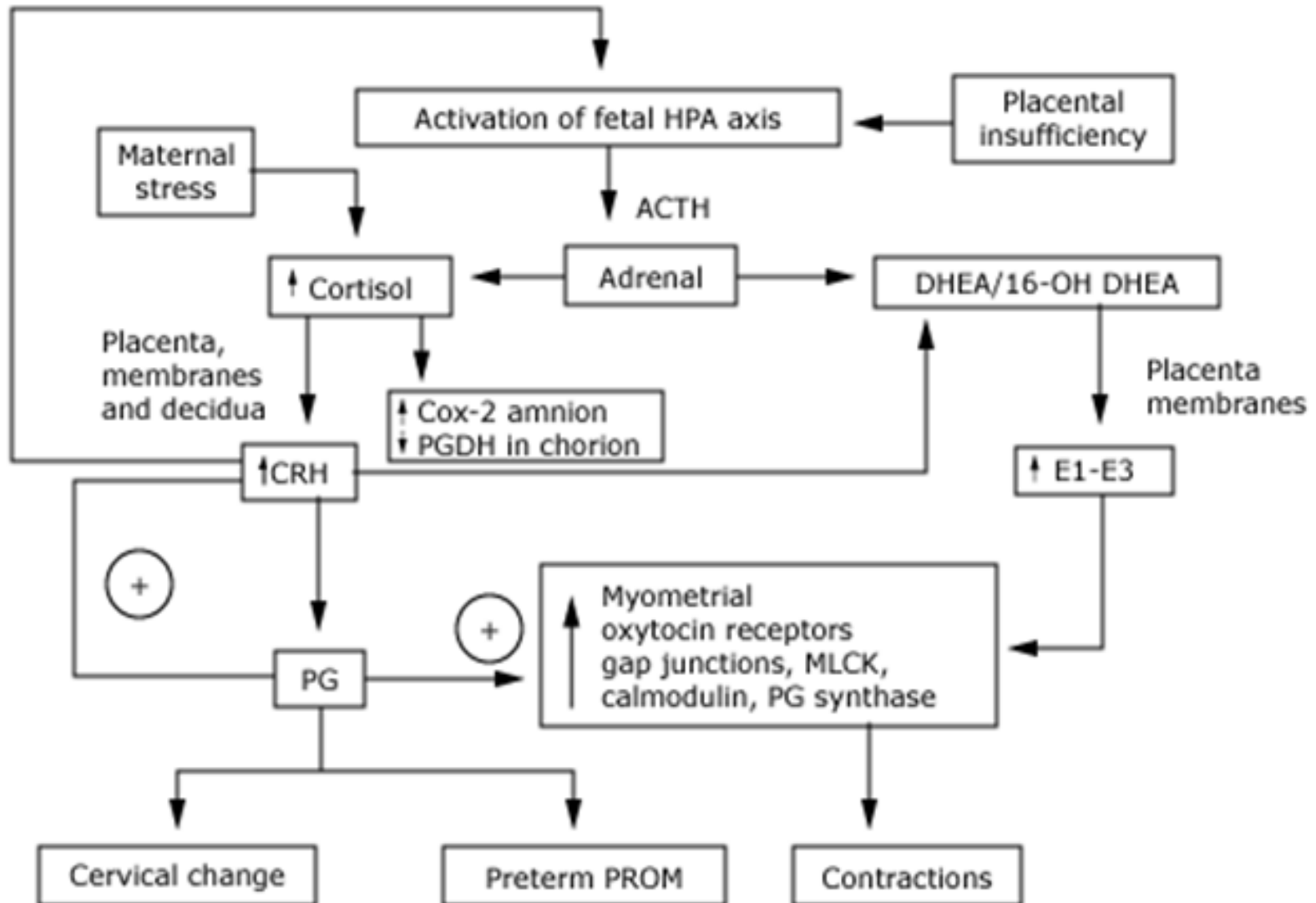


TEK SENDROM, ÇOK NEDEN

GEBELİK → DOĞUM

- Gebelik: **immün denge/tolerans hali**
 - Fetus red $\approx$ koruyucu adaptif/doğal bağışıklık
- Termde: **sessiz/gevşek** → **uyarılabilir/kasılğan**
- Sinyaller: **anti-inflamatuar** → **pro-inflamatuar**
- Lokal/sistemik mekanizmalar/biyolojik saatler
 - Endokrin (hipotalamik-pitüiter-adrenal aks, kortizol, oksitosin vb.), fetal zarlar, desidua, myometriyum
- *“Steril inflammatuar yük”*

Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks



THE QUEEN OF MYSTERY

Agatha Christie

Performed by Hugh Fraser • Unabridged

**THE
CLOCKS**

A Hercule Poirot Mystery

Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition

Ramkumar Menon^{1*}, Elizabeth A. Bonney², Jennifer Condon³,
Sam Mesiano⁴, and Robert N. Taylor⁵

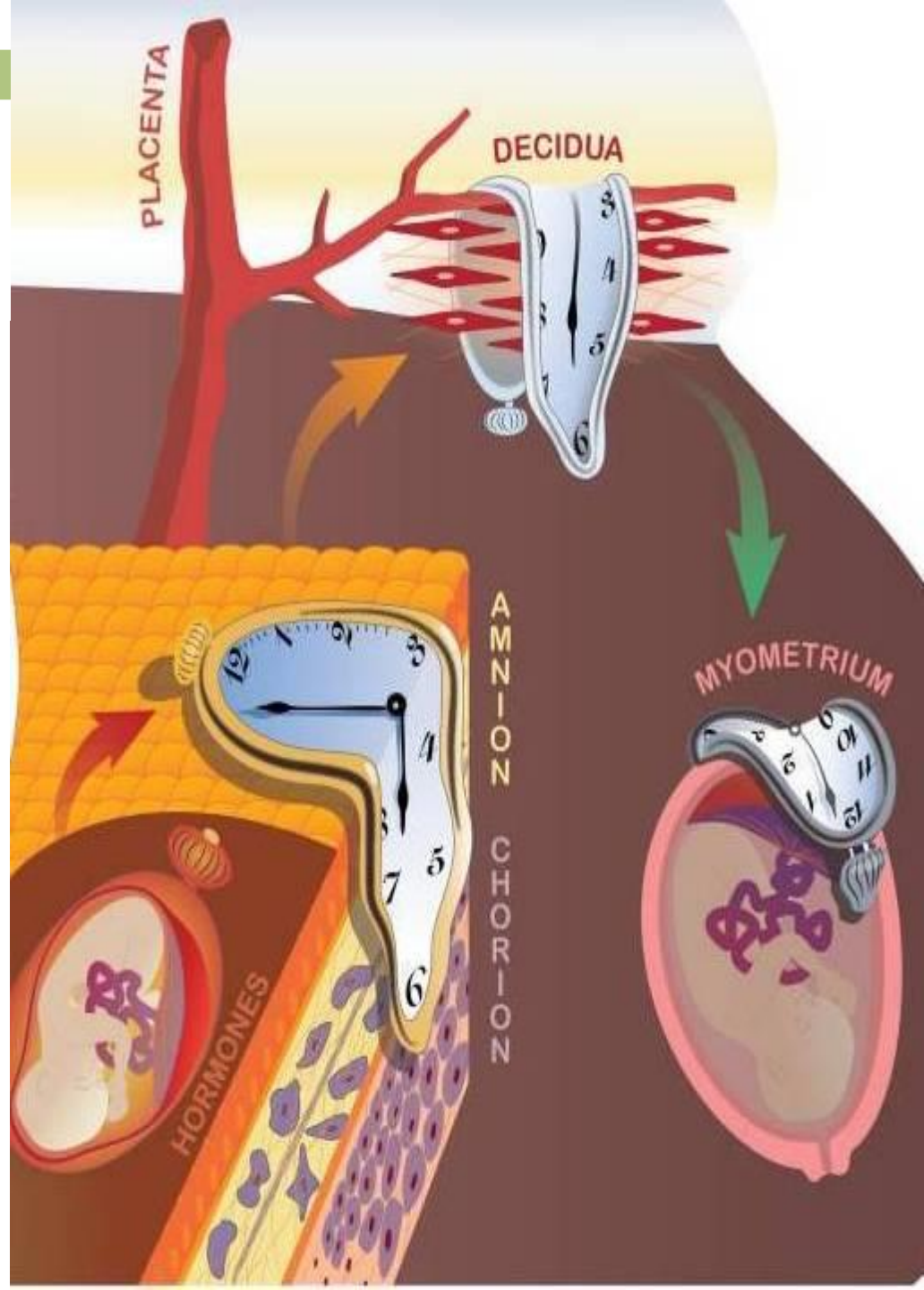
“Endokrin”

“Fetal Membran”

“Desidual”

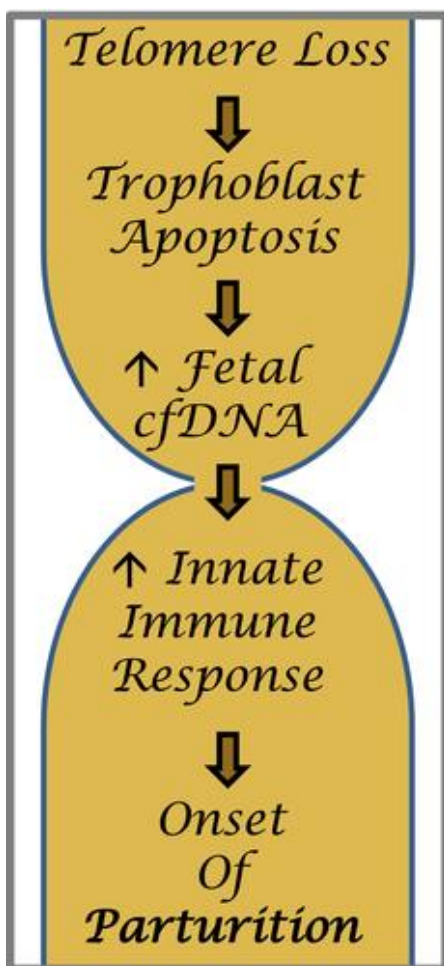
“Myometriyal”

SAATLER...

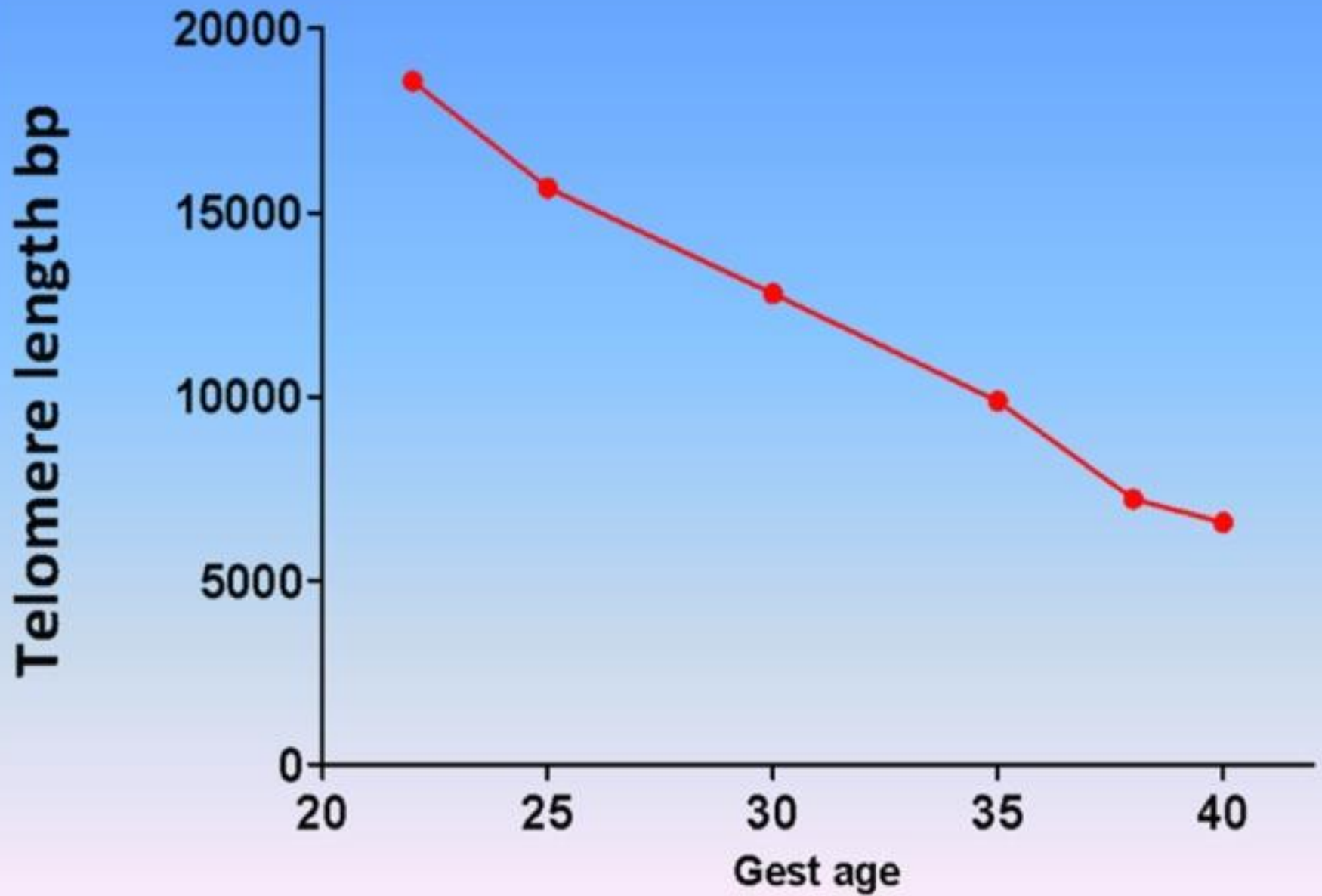


Birth and death: Evidence for the same biologic clock

Mark Phillippe  | Shiela M. Phillippe

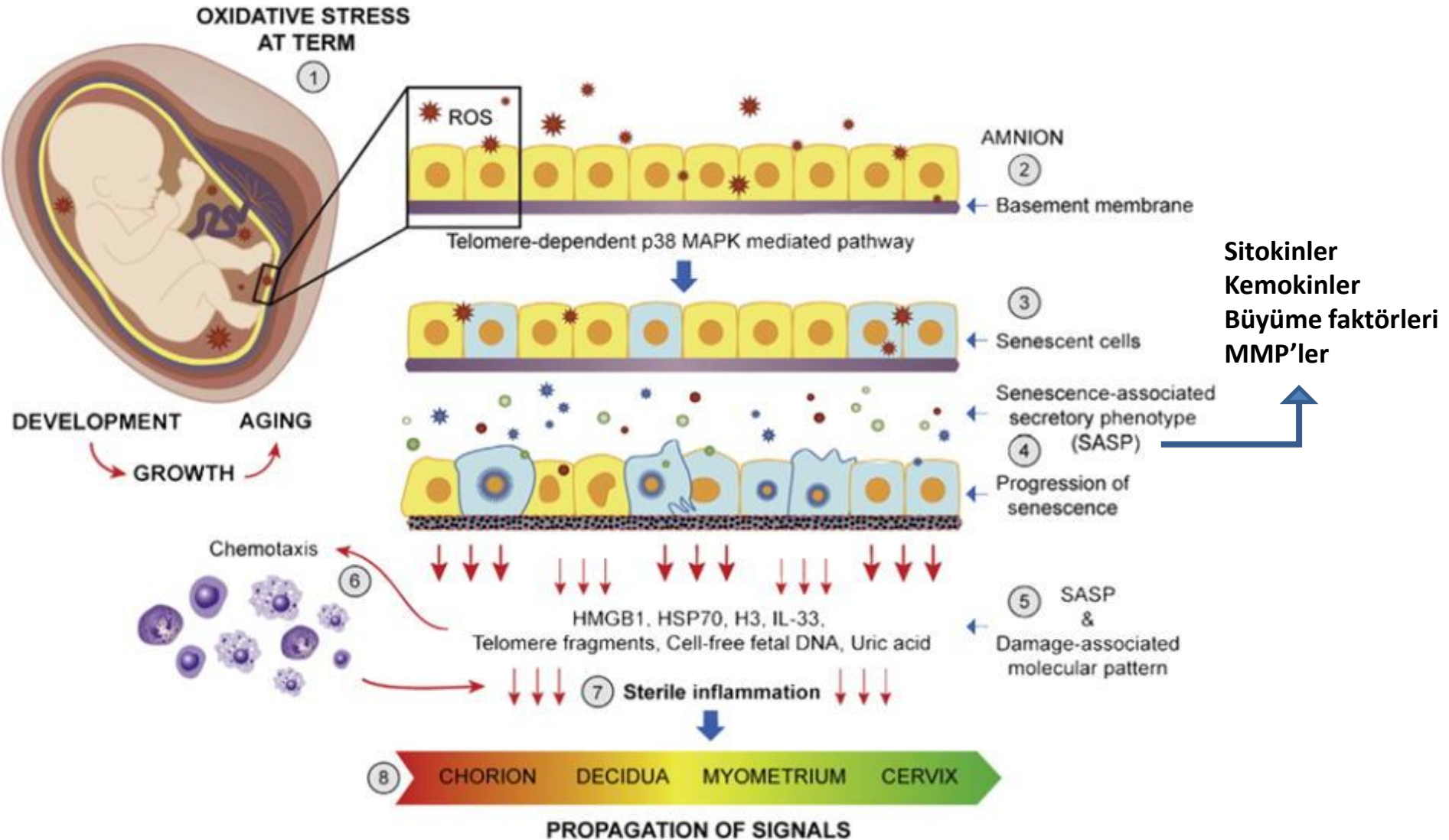


- Memelilerde **gebelik süresi** $\approx$ **yaşam beklentisi** uyumu $\rightarrow$ ortak zamanlama mekanizması
- Biyokimyasal ve hücrel olaylar $\rightarrow$ oksidatif stres, bölünme $\rightarrow$ ilerleyici **telomer kısalması** $\rightarrow$ **Yaşlanma (Senescence)**
- Organizma ve plasenta/fetal zarlar benzerliği
- **“Telomere Gestational Clock”** hipotezi
- Termde yaşlanan gestasyonel doku $\rightarrow$ **Apoptoz** $\rightarrow$ hücre dışı serbest DNA şeklinde artan inflamatuvar araçlar $\rightarrow$ Doğum

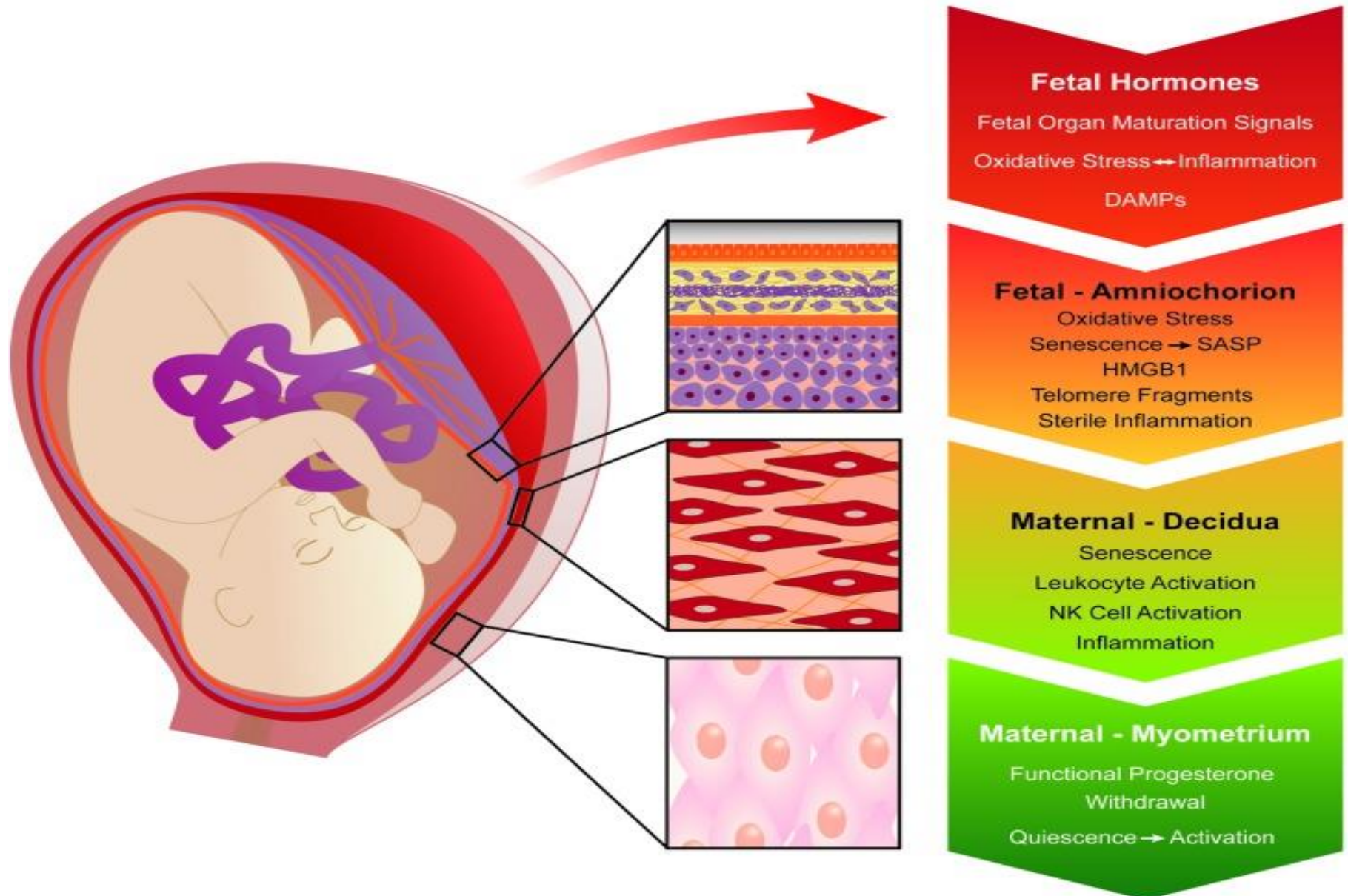


*Menon R, Bonney EA, Condon J, Mesiano S, Taylor RN. Novel concepts on pregnancy clocks and alarms: redundancy and synergy in human parturition. Hum Reprod Update. 2016 Sep;22(5):535-60.

Term → artmış fetal mitokondriyal metabolik yük, anneden azalan metabolik ön madde temini, antioksidanların tükenmesi, plasental ve uterin dokuların artan gerilmesi → ↑ Oksidatif Stres (OS)



PROPAGATION OF SIGNALS INDUCING PARTURITION



Gestational tissue inflammatory biomarkers at term labor: A systematic review of literature

Emily E. Hadley, Lauren S. Richardson, Maria R. Torloni, Ramkumar Menon

First published: 27 October 2017 | <https://doi.org/10.1111/aji.12776> | Cited by: 4

List of biomarkers found in each tissue and common markers

Amnion		Chorion		Decidua		Placenta	Myometrium	
COX-2	NOD1	COX-2	PECAM	COX-2	BCL2A	COX-2	COX-2	oxytocin
IL-6	NOD2	IL-6	MMP-1	IL-6	IDO	IL-6	IL-6	cFos
IL-8	Slit 3	IL-8	MMP-2	IL-8	TLR4	IL-8	IL-8	JunB
PGE2	p53	PGE2	TLR4	PGE2	GROa	PGE2	PGE2	Slit3
TNF- α	IL-24	TNF- α	p53	TNF- α	MMP-9	TNF- α	TNF- α	SOCS3
IL-1 β	IL-29	IL-1 β	IL-29	IL-1 β	IL-29	IL-1 β	IL-1 β	GROa
hCAP18	PBEF	hCAP18	hCAP18	hCAP18	hCAP18	hCAP18	hCAP18	MMP-1
PGF2 α	ICAM-1	PGF2 α	ICAM-1	PGF2 α	ICAM-1	PGF2 α	PGF receptor	PGI ₂
NF κ B activity	MnSOD	AKR1B1	ICAM-1	AKR1B2	MMP-9	Collagenase activity	Connexin-43	
SA β -galactosidase	F2 IsoP	SA β -galactosidase	MnSOD	IL-1	pSTAT3	MCP-1	MMP-9	
PPAR- δ	TGF-1	PPAR- δ	F2 IsoP	PPAR- δ	PPAR- δ	MnSOD		
SPHK-1	Annexin A	Annexin A	TC	IL-1	mPLB	cyclin		
MCP-1	NF-1	NF-1	CS	IL-1	SP-1	10		
IL-10	IL-10	IL-10	IL-4	IL-1	IL-1	IL-1		
MIP-1 α		MIP-1	BCL2A	CD44	HMGB3	cIAP1		
IL-1 α		IL-1 α	IDO	MIP-3	SERPINE1	cIAP2		
cIAP 1		cIAP 1	Nitric oxide synthase		MAPK	Caspase 1		
cIAP2		cIAP2	CS	IL-1	IL-1 α	FOXO1		
Caspase-1		Caspase-1	IL-1	IL-1	SOCS3	KLF5		
Caspase-3		Caspase-3	SOCS3	SOCS3	PPAR- α	NOD1		
MAPK		PLA-2		PECAM	PLA-2	NOD2		

**STERIL
INFLAMMATUAR
YÜK**

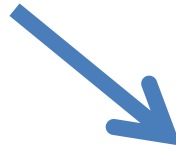
ORTAK YOLAK

UTERUS

PG üretim ↑
PR aktivite ↓
Hücrel infiltrasyon ↑



Myometriyal
kontraksiyon



SERVİKS

PGE2/MMPs ↑
Kemokinler ↑
Lökositöz ↑
Hyalüronidaz ↑
Kollejenoliz ↑

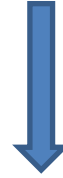


Silinme
Açılma



MEMBRANLAR

PG üretim ↑
Kemokinler ↑
Lökositöz ↑
Apoptoz ↑
Kollejenoliz ↑



Membran
rüptürü



DOĞUM

Preterm Eylem / Doğum (PTD)

➤ 4 temel patojenik olay → ortak yolak

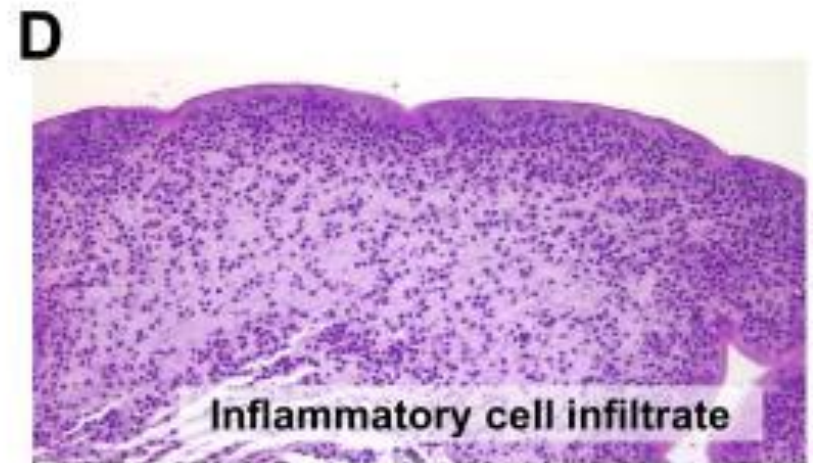
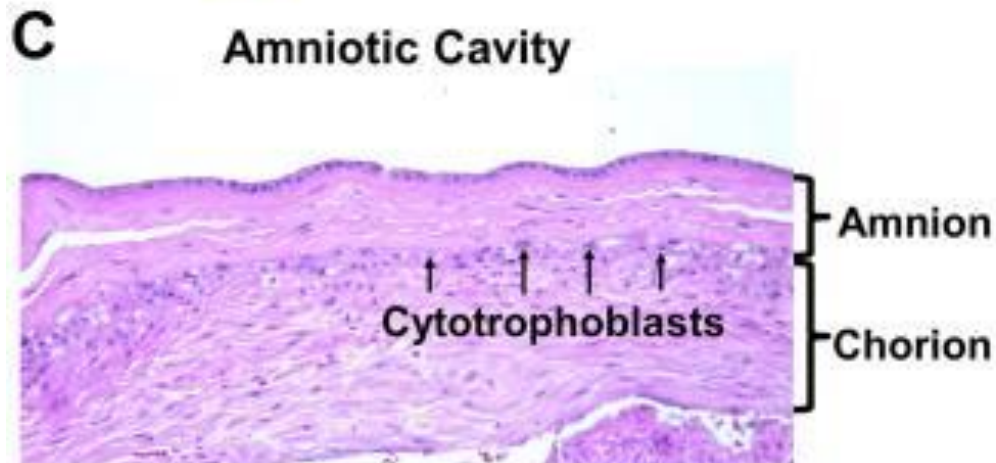
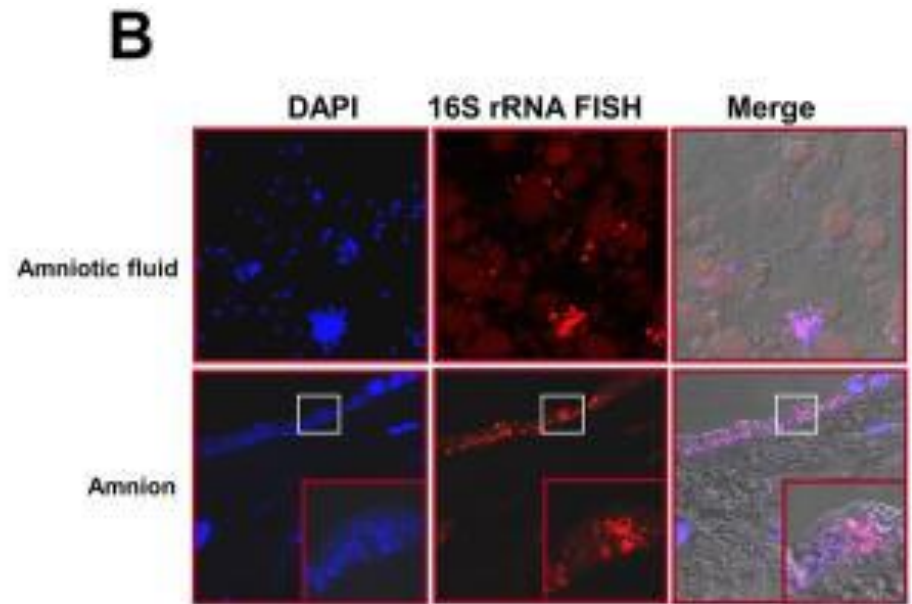
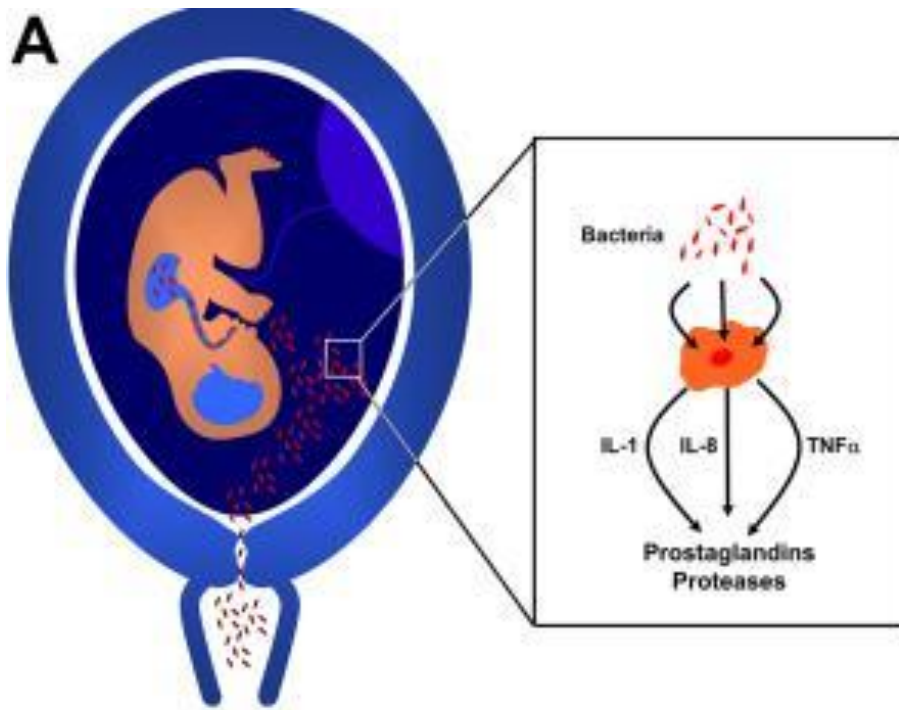
- Maternal/fetal hipotalamik-pitüiter-adrenal aksın prematür aktivasyonu
- Abartılı inflamatuvar cevap/enfeksiyon
- Desidual kanama
- Patolojik uterin gerilme

Enfeksiyon / İnflamasyon

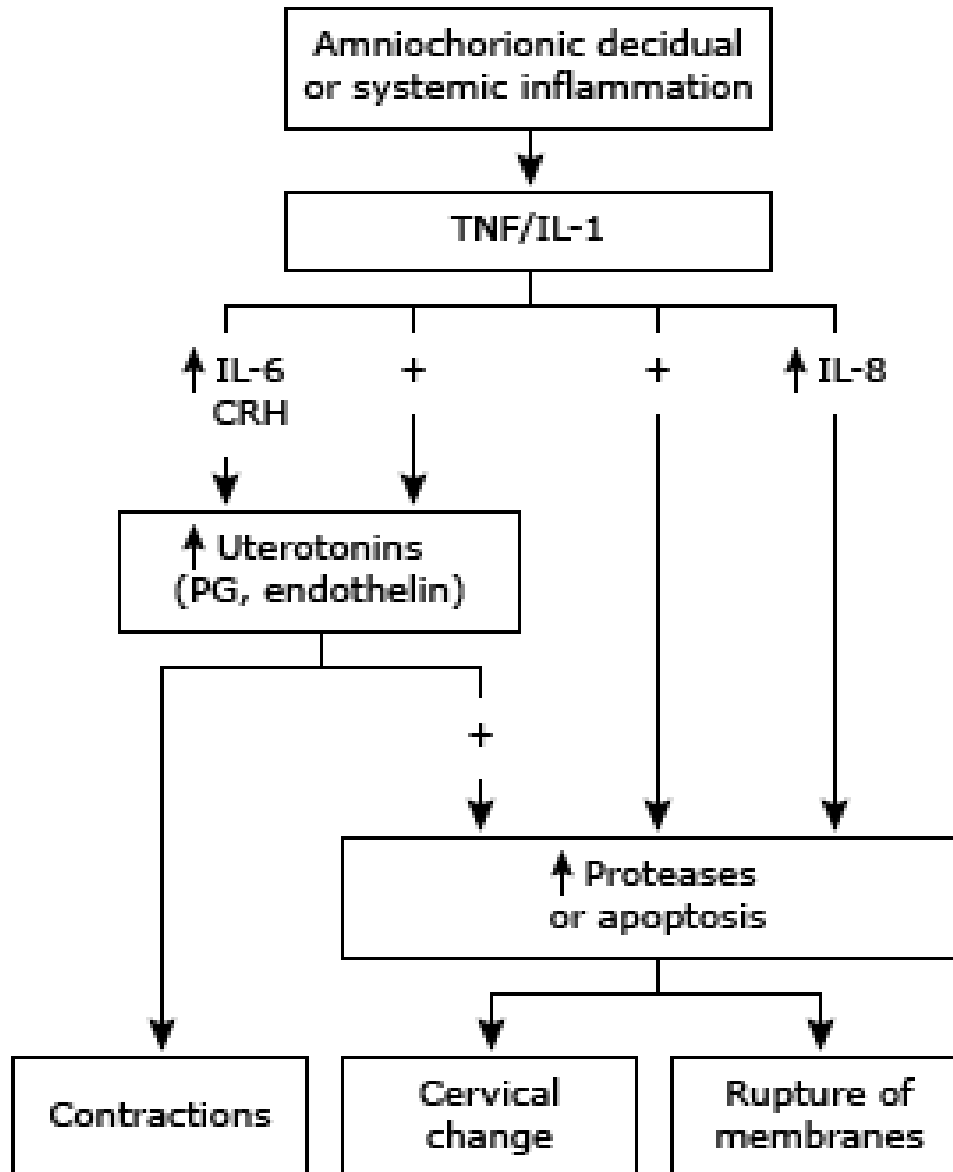
- İnflamasyon: ev sahibini korumaya yönelik koordine bir olay
- **Kontrollü** → faydalı ; **Disregüle** → zararlı
- DATA:
 - Asemptomatik bakteriüri → PTD ↑, tedavi: PTD ↓
 - Vajinal flora → Normal (laktobasil) → PTD ↓ ; Anormal (bakteriyel vaginoz vb.) → PTD ↑ (tedavi?)
 - Periodontal hastalık → PTD ↑ (tedavi?)
 - Klinik/subklinik koryoamniyonit → PTD'de çok daha sık (< 30 hafta → % 50)

Enfeksiyon / İnflamasyon

- Doğal/kazanılmış bağışıklık sorunları > genital bakteri varlığı
- Genetik/İrksal faktörler → Afro-Amerikalı → PTD ↑ (TNF polimorfizmi)
- Bakteriyal ligandlar → Desidual, amniyokoryonik , servikal, plasental Toll-like reseptörler (TLRs) → transkripsiyon faktörü NFkappaB → inflamasyon
- İntrasellüler sinyal adaptörleri (MyD88), ko-reseptörler (CD14), çözünür reseptör modülatörleri (çözünür TLR2, çözünür TNF reseptör-1, çözünür IL-6 reseptör vb.) → aynı yanıt
- SONUÇ: Nötrofil ve kısmen makrofaj aktivasyonu → pro-inflamatuvar mediatörler (IL1-6-8, TNF, G-CSF, CSF-2, MMP vb.) → COX 2 ekspresyonu ↑ → Prostaglandin ↑



Amniochorionic inflammation



Enfeksiyon / İnflamasyon

- **TNF α** → **Apoptoz** ↑ → PPRM (1/3)
- Desidual ve membranlarda **IL-6** → nötrofil ↑
→ koryoamniyonit
- **Kompleman** aktivasyonu
- Fonksiyonel **Progesteron çekilmesi** → PR-B ↓, PR-A ↑, PR-A/PR-B ↑ → kontraktıl

Enfeksiyon / İnflamasyon

➤ Direkt bakteriyel etki:

- Psödomonas, Streptokoklar, enterobakter vb. → proteaz/kollajenaz/elastaz ile direkt membran hasarı; fosfolipaz A2 (PG↑) ve endotoksin ile kontraksiyon

➤ Non enfeksiyöz etioloji:

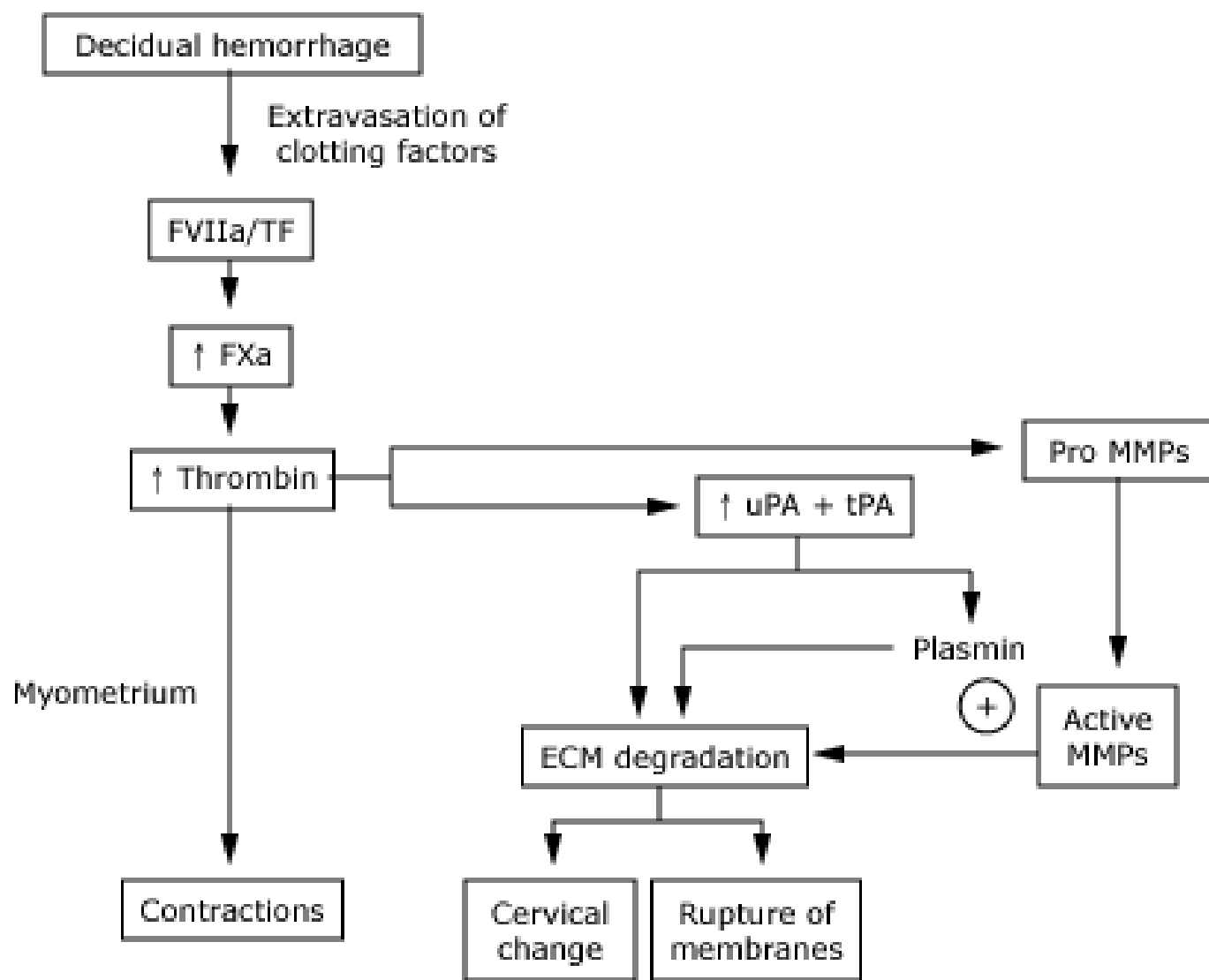
- Plasental hipoperfüzyon (IUGR vb.), stres vb.

Bakteri şart değil !

Konak yanıtı şart !

Desidual Kanama

- Vaskülopati/tromboz riskini atıran polimorfizmler (ör. FV Leiden) → **Desidual damar (spiral ater) hasarı**
- Ablasyo → doku faktörü → VIIa → Xa → Va → trombin → proteaz aktive reseptörler 1-3 → MMPs ↑ → PPRM → PTD
- Ablasyo → trombin → IL-8 ↑ → nötrofil aktivasyonu → proteazlar
- Ablasyo → serbest hemoglobin zincirleri ve proteazlar → immün aktivasyon → inflamasyon



Patolojik Uterin Gerilme

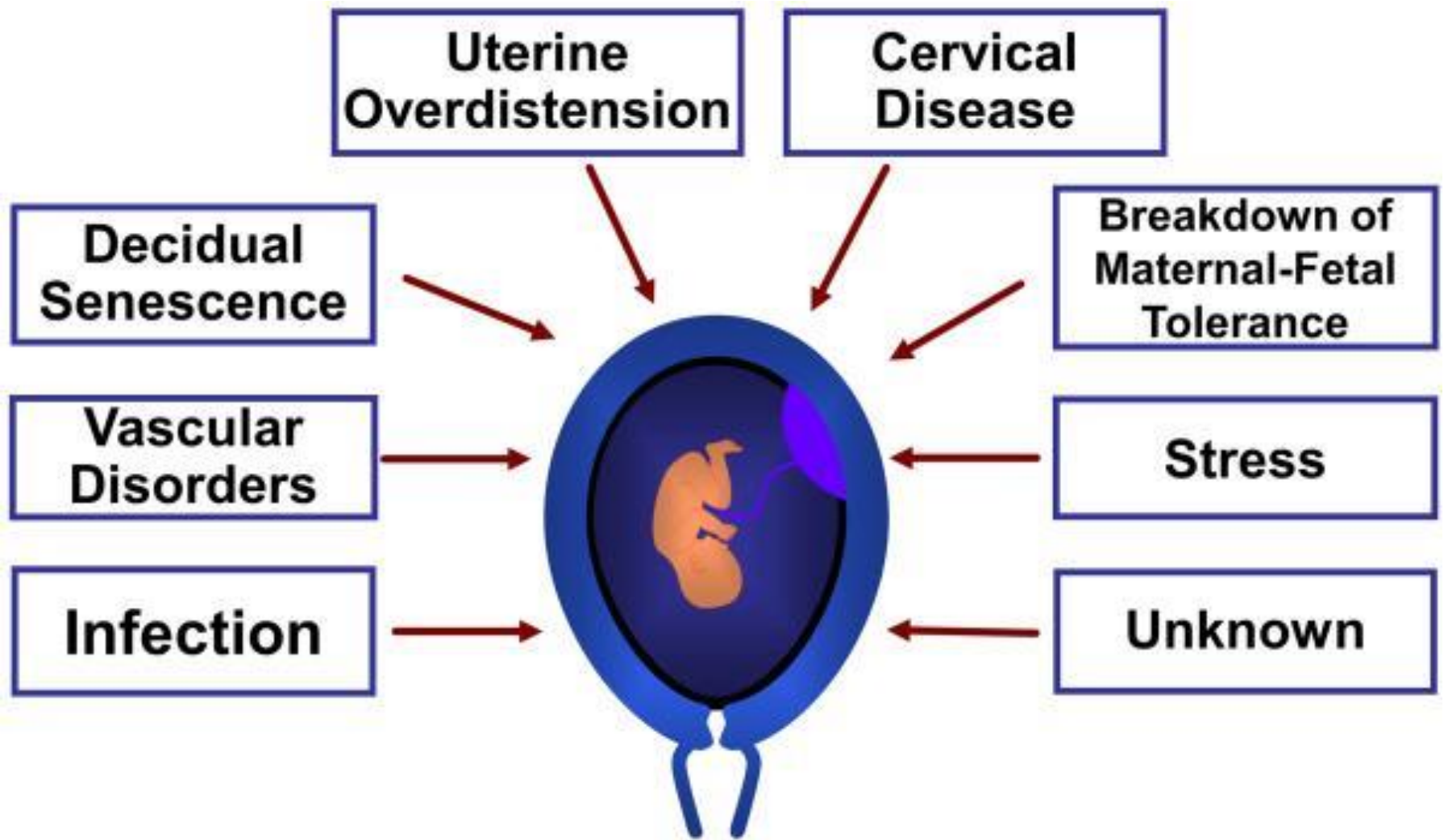
➤ **Çoğul gebelik, polihidramniyoz vb.**

➤ **Gerilme:**

- Gap junction oluşumu ↑
- Oksitosin reseptör ↑
- Sitokinler, prostaglandinler ↑
- Kollejenoliz gen aktivasyonu ↑



İNFLAMASYON



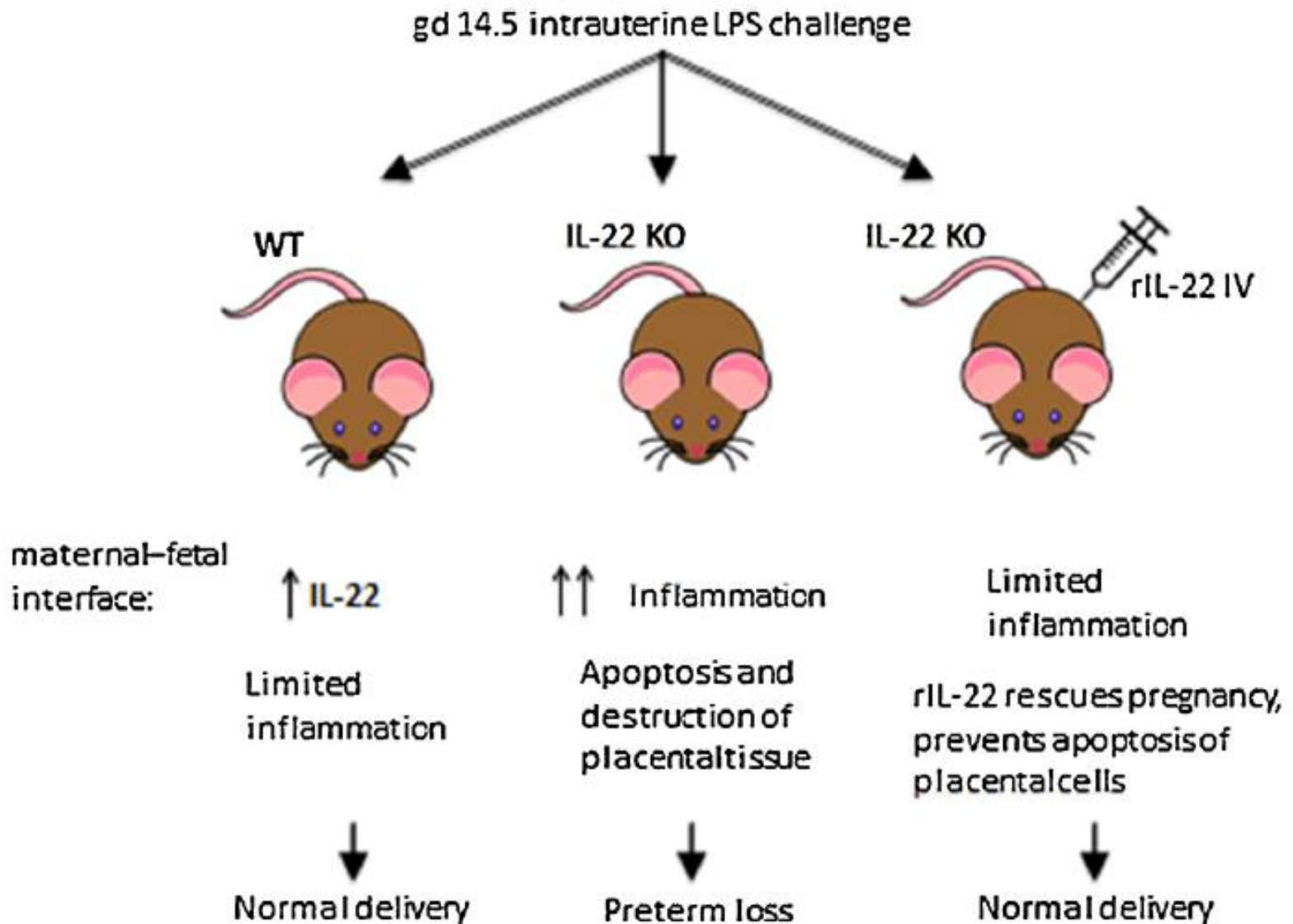
“Preterm Doğum Sendromu”

- Tokolitikler nedene değil semptoma yönelik
- Herbirinin avantaj/dezavantajları (+)
- Progesteron → anti-inflamatuvar
- Yaklaşım nedensel ve bireysel olmalı
- Steril inflamasyona yaklaşım !!!
- Koryoamniyonit → intrauterin inflamasyon ve/veya İ(E)nfeksiyon (Triple I)
- % 30-50 hastada belirlenebilir

“Preterm Doğum Sendromu”

➤ Yeni yaklaşımlar :

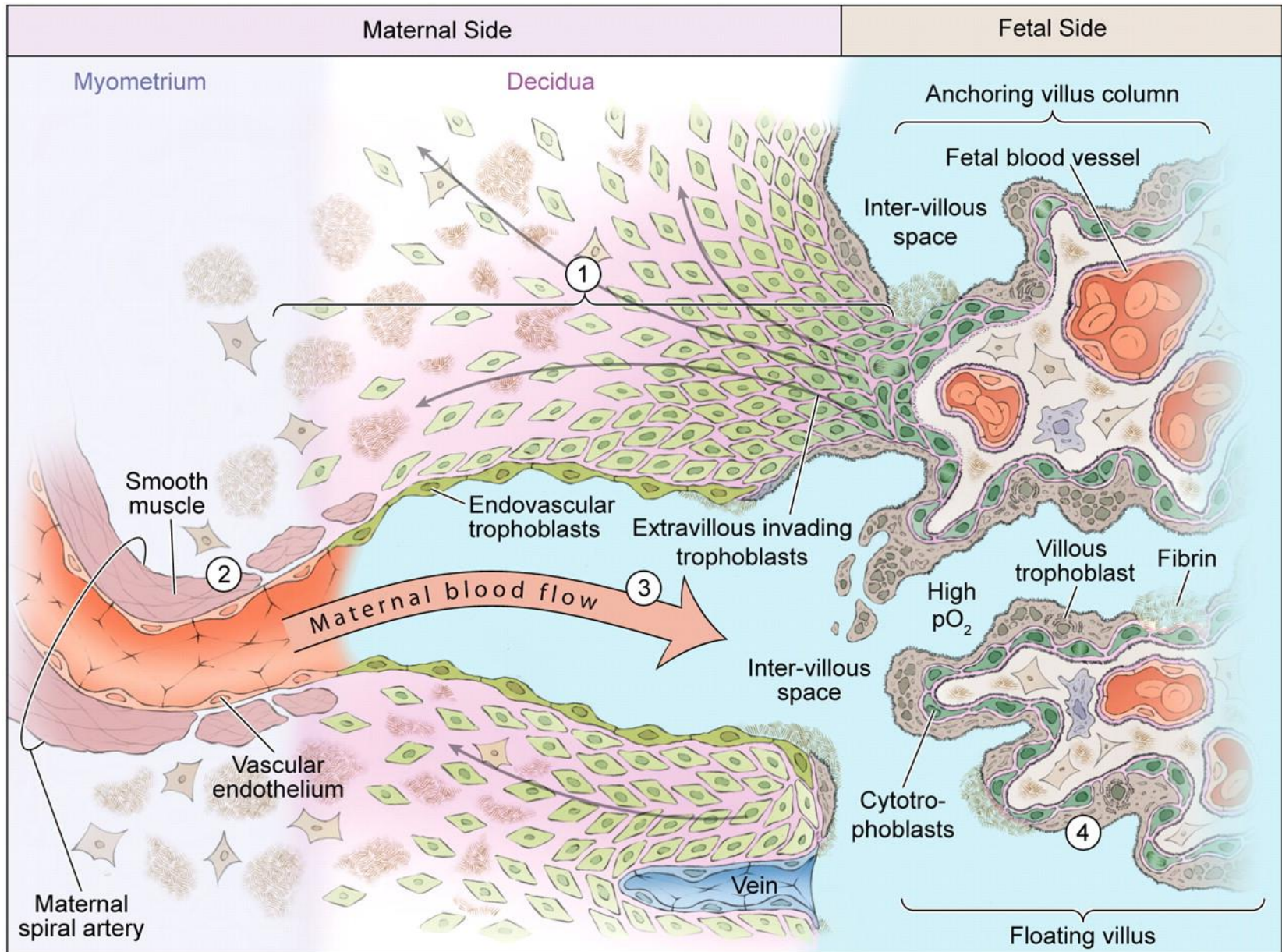
- Hayvan modelleri → İntrauterin “lipopolisakkarit” enjeksiyonu (TLR4 agonisti), peptidoglikan (TLR2 agonisti) vb. → inflamasyon → PTD
- Deneysel tedavi → IL-22, IL-11, Geniş spektrumlu kemokin inhibitörü (BSCI), Omega-3 poliansatüre yağ asitleri, resveratrol, probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* GR-1, vacuolar ATPase vb. → PTD ↓
- **IL-22** → T ve NK hücreleri → epitelyal rejenerasyon ve yara iyileşmesi ↑ → **Apoptoz** ↓



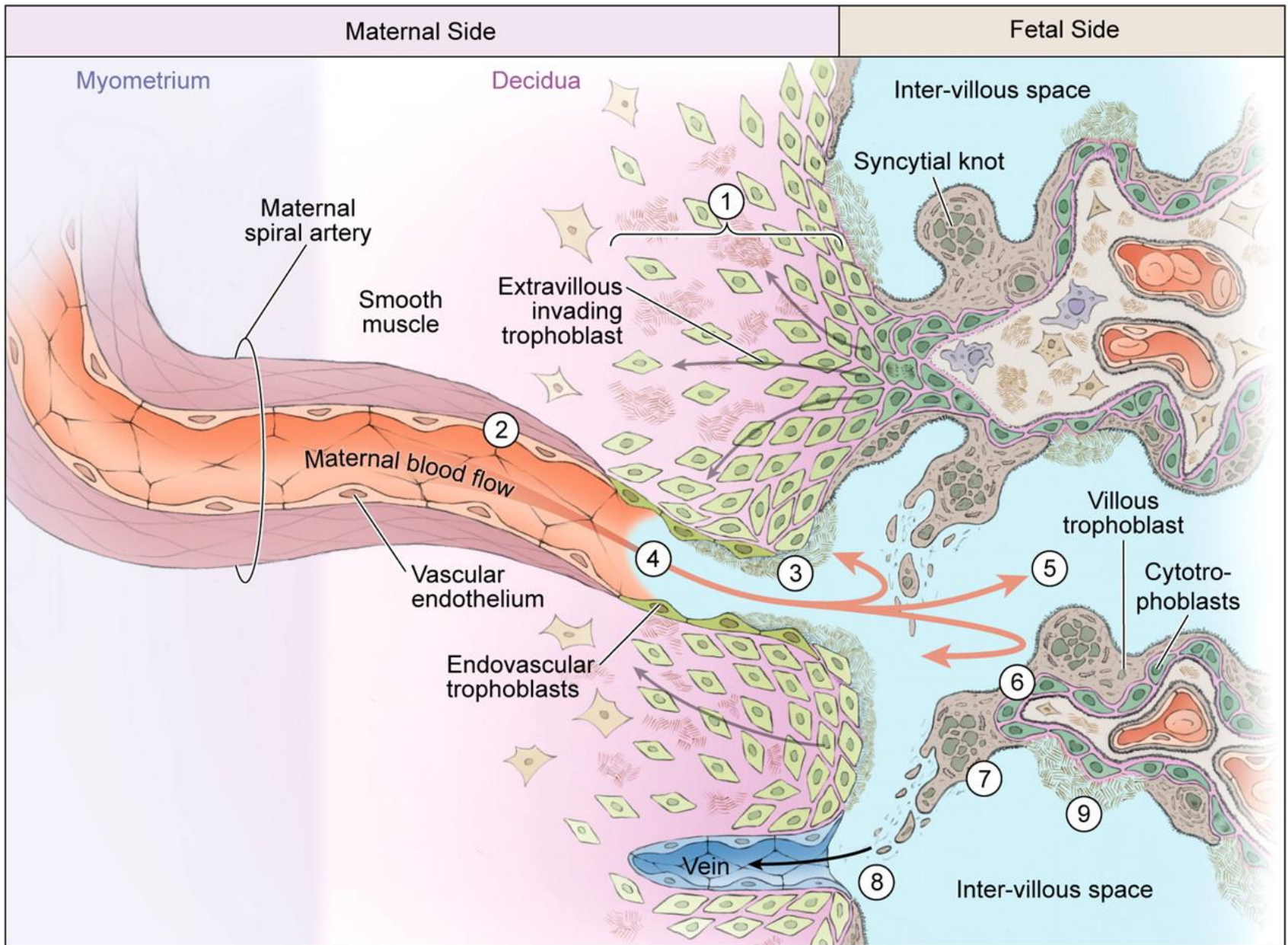
The Beginning
of the story



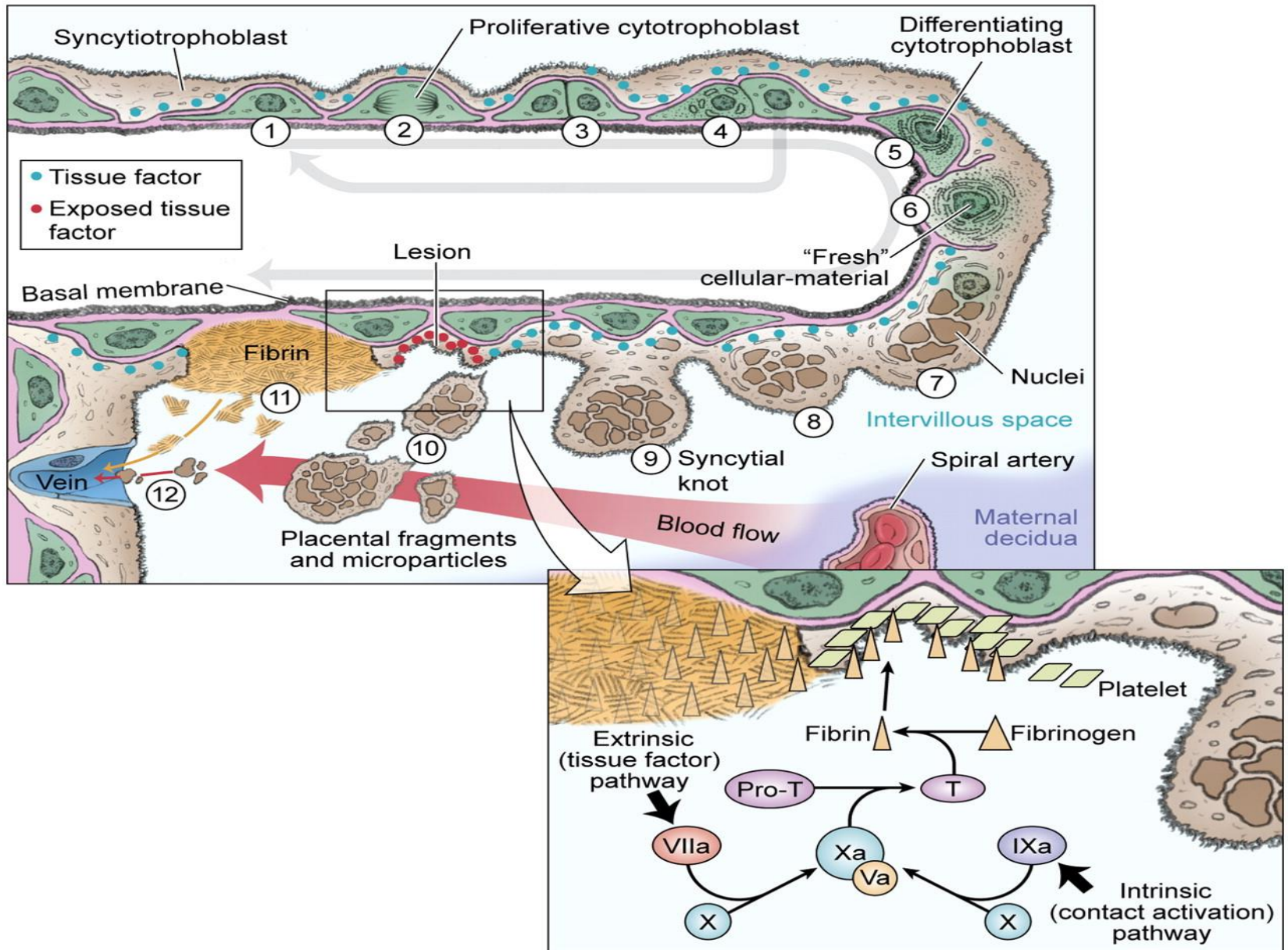
Normal placental development.

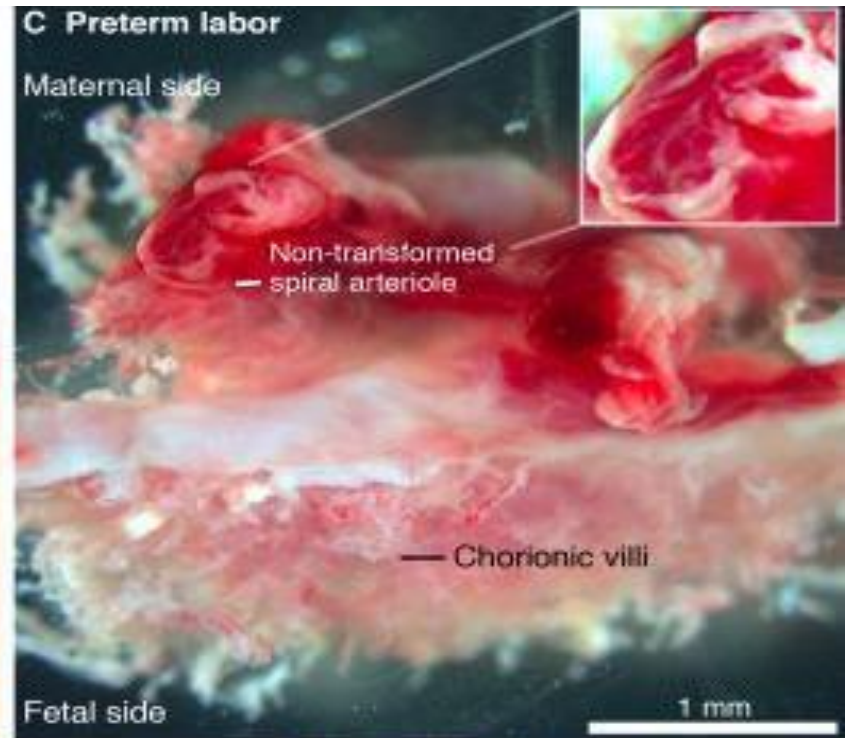


Uteroplacental vascular insufficiency.



Villous trophoblast turnover and placental thrombosis





ÖZET - SONUÇ

- İnsan doğumu **inflamatuvar bir süreçtir.**
- Doğum → İnflamasyon → **Sonuç + Neden**
- **Steril inflamatuvar yük**
- **Ortak yolak**
- Kazanılmış / Doğuştan immün sorunlar, Vaskülopatiler / Trombotik süreçler vb.
- **Sonuca** değil, **nedene** yönelinmeli
- Amaç → Birincil Engelleme

“Not one answer fits all”



Teşekkürler...